

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Ludwig- Maximilians- Universität München

Vorstand: Prof. Martha Merrow, Ph.D.

**Geschlechtsunterschiede im Placeboeffekt auf Übelkeit und
seine peripherphysiologischen Korrelate**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franziska Theresa Stahlberg

aus

Berlin

Jahr

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Karin Meissner

Mitberichterstatter: PD Dr. Matthias Weige

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1.Einleitung	3
1.1 Placebothherapie- Definition und Arten	3
1.2 Anwendungsbereiche von Placebos	4
1.3 Mechanismen der Placeboantwort	6
1.3.1 Psychologische Mechanismen	6
1.3.2 Neurobiologische Mechanismen.....	9
1.4 Geschlechtsunterschiede bei Placeboeffekten	10
1.4.1 Zentralnervöse Korrelate	11
1.4.2 Peripherphysiologische Unterschiede	11
1.4.3 Psychologische Unterschiede	12
1.4.3.1 Placeboeffekte	12
1.4.3.2.Noceboeffekte	13
1.4.4 Geschlecht von Versuchsleiter /Therapeut oder vom Modell	15
1.4.5 Zusammenfassung	17
1.5.Übelkeit	18
1.5.1 Ursachen und Ursprünge	18
1.5.2 Reisekrankheit	18
1.5.2.1 Physiologische Veränderungen	19
1.5.2.2 Veränderungen von Laborparametern	21
1.5.2.3.Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Reiseübelkeit	22
1.5.3 Prävention und Therapie von Reiseübelkeit	23
1.5.3.1 Stimulation von Akupunkturpunkten (Akupunktur, Akupressur und TENS)	24
1.6. Placeboeffekte auf Übelkeit	26
1.6.1 Klinische Studien	27
1.6.2 Experimentelle Studien	28
2. Zielsetzung dieser Studie	31

3. Material und Methodik	32
3.1 Genehmigung der Studie	32
3.2 Studienpopulationen	32
3.2.1 Einschlusskriterien	32
.	
3.3 Versuchsprotokoll und Verfahrensweise	33
3.3.1 Studiendesign	33
3.3.2 Vorauswahl	34
3.3.3 Ablauf des Hauptversuchs	35
3.3.3.1 Übelkeitsinduktion	38
3.3.3.2 Beeinflussung der Erwartungshaltung	38
3.3.3.3 Placebo und Verumbehandlung	39
3.3.3.4 Randomisierung und Verblindung	40
3.4 Zielparameter	40
3.4.1 Ratingskalen	40
3.4.2 Psychophysiologische Zielparameter	41
3.4.3 Fragebögen	44
3.5 Statistische Auswertung	46
 4. Ergebnisse	 48
4.1 Probanden	48
4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen	48
4.3 Überprüfung der Erwartungsmanipulation	50
4.4 Übelkeit und SSQ- Score während der Messperiode 4	52
4.5 NTT- Ratio	56
4.6 Herzfrequenz (HF) und Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV)	58
4.7 Ghrelin	61
4.8 Cortisol	63
4.9. Zustandsangst (STAI-State) und Befindlichkeit (POMS)	65

5. Diskussion	69
5.1 Zusammenfassungen der Ergebnisse	69
5.2 Methodendiskussion	69
5.3 Geschlechtsunterschiede bei den subjektiven Symptomen des Placeboeffekts	71
5.4 Geschlechtsunterschiede bei den autonomen Korrelaten des Placeboeffekts	72
5.5 Ghrelin, Cortisol und Habituation	76
5.6 Geschlechtsunterschiede bei der Ausgangsstimmung der Probanden	77
5.7 Limitationen	78
5.8 Ausblick	79
 6. Zusammenfassung	 81
 7. Literaturverzeichnis	 84
 8. Abbildungsverzeichnis	 95
 9. Tabellenverzeichnis	 97
 10. Danksagung	 98

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropen Hormons
Abb.	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
AST	aktuelle Stimmungsskala
BD	Baselinedifferenz
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
cpm	cycles per minute
EEG	Elektroenzephalografie
EGG	Elektrogastrographie/ Eletrogastrogramm
EKG	Elektrokardiographie
d.h.	das heißt
FAL	Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage
FFA	Freiburger Fragebogen zur Achtsamkeit
ggf.	gegebenfalls
HADS	„Hospital Anxiety and Depression Scale“ Fragebogen
HF	Herzfrequenz
HF-HRV	Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IPAQ	„International Physical Activity Questionnaire“
LOT-R	deutsche Version des Life-Orientation-Test
M	Mittelwert
MCTQ	„Munich Chronotype Questionnaire“

MEG	Magnetoenzephalografie
MSSQ	„Motion Sickness Susceptibility“ Fragebogen
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NRS	numerischen Ratingskala
NTT-Ratio	Anteil der normalen zur tachygastrischen Aktivität
PANAS	„Positive and Negative Effect Schedule“ Fragebogen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POMS	„Profile of Mood States“ Fragebogen
PSQ	„Perceived Stress Questionnaire“ Fragebogen
RPM	Rotationen pro Minute
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannte
SES-17	Die Soziale Erwünschtheitsskala-17
SSQ	„Simulator Sickness“ Fragebogen
STAI	„State- Trait- Angstinventar“ Fragebogen
SWE	Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung
Tab.	Tabelle
TAS	„Toronto- Alexithymie- Skala“
TCI	“Temperament and Character Inventory” Fragebogen
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Placebothherapie- Definition und Arten

Der Terminus Placebo kann geschichtlich lang zurückverfolgt werden. Bereits in der Bibel wurde er verwendet. So heißt es im Psalm 116,9 in der Vulgatafassung: „placebo domino in regione vivorum“. Das bedeutet in der Übersetzung: „Ich werde dem Herren gefallen im Land der Lebenden“. Seit dem 12. Jahrhundert wurde der Begriff Placebo in der Kirche im Zusammenhang mit der Totenandacht verwendet. Ab dem 14. Jahrhundert brachte man den Terminus mit einem Begräbnis Chor in Verbindung, welcher für Geld die Toten besang. Interpretiert wurde das als eine „heuchlerische Ersatzleistung durch Schmeichler und Lügner“. (Bobert, 2010). Zu einem medizinischen Terminus wurde das Wort Placebo erst Ende des 18. Jahrhunderts (Jütte, 2013).

Im klinischen Wörterbuch Pschyrembel wird das Placebo als ein „Scheinmedikament, pharmakologisch unwirksame, indifferente Substanz in Medikamentenform“ bezeichnet (Pschyrembel, 2002). Man unterscheidet verschiedene Typen von Placebos. So gibt es die ‚reinen Placebos‘, wie zum Beispiel die Zuckerpille oder Kochsalzinjektion, sowie ‚unreine Placebos‘, welche auch ‚Pseudoplacebos‘ genannt werden. Zu letzteren zählt zum Beispiel die Antibiotika Gabe bei viralem Infekt, also eine Therapie mit intrinsischer Wirkung aber ohne medizinische Indikation in der aktuellen Behandlungssituation (Meissner, 2014). Darüber hinaus gibt es aktive Placebos, welche die Nebenwirkungen eines Medikaments vortäuschen, ohne jedoch dessen therapeutische Wirkung zu besitzen (Meissner et al., 2011). Des Weiteren wird jede Scheinbehandlung, zum Beispiel vorgetäuschte Akupunktur oder Scheinoperationen, als Placebointervention bezeichnet.

Enck et al. (2013) definieren den ‚Placeboeffekt‘ als jede Verbesserung von Krankheitssymptomen oder des physiologischen Zustands einer Person, welche nach der Gabe von Placebothapien auftritt. Es ist aber zu beachten, dass diese Reaktionen nicht zwingend durch eine Placebogabe hervorgerufen werden müssen, sondern auch Folge von anderen Faktoren, wie Zusatzinterventionen und statistischen Phänomenen, wie „Regression zur Mitte“, sein können. Die ‚Placeboantwort‘ hingegen beschreibt nach Enck et al. (2013) die neurobiologischen, physiologischen und psychologischen

Reaktionen eines Menschen, welche ursächlich durch die Placebothherapie ausgelöst werden (Enck et al., 2013). Über den Placeboeffekt hinaus, welcher mit einer Verbesserung von Symptomen einhergeht, gibt es auch den sogenannten Noceboeffekt. Dieser bezeichnet eine Verschlechterung der Beschwerden, welche im Zusammenhang mit einer Placebothherapie auftreten (Wager & Atlas, 2015).

Einer der ersten Placebo Forscher war der amerikanische Anästhesist Henry Knowles Beecher. Er arbeitete im 2. Weltkrieg im Lazarett. Da es einen Mangel an Schmerzmedikamenten gab, verabreichte er den Soldaten ohne deren Wissen normale Kochsalzlösung. Beecher stellte damals fest, dass er bei den Patienten dennoch eine Schmerzreduktion erreichen konnte (Bobert, 2010). Im Jahr 1955 veröffentlichte Beecher seine vielzitierte Arbeit „The powerful placebo“. Darin analysierte er die Besserungen in den Placebogruppen von klinischen Doppelblindstudien und kam zu dem Schluss, dass Placebothapien Schmerzen unterschiedlichster Genese reduzieren können. Schon damals war er überzeugt von dem großen Nutzen der Placebothherapie (Beecher, 1955). Diese Publikation hat viele Wissenschaftler zur Forschung auf diesem Gebiet inspiriert und wurde bereits mehr als 2000-mal in Fachartikeln zitiert (Google scholar, Abfrage vom 15.08.2017).

1.2 Anwendungsbereiche von Placebos

Placebos werden typischerweise in randomisierten kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeitsprüfung von Therapien eingesetzt. Dabei werden Patienten zum Beispiel in zwei Gruppen randomisiert: eine Gruppe erhält das Medikament, die andere ein identisch aussehendes Placebopräparat ohne Wirkstoff. Weder der Arzt noch der Patient wissen, ob es sich im konkreten Fall um die echte Therapie oder das Scheinmedikament handelt, d.h. die Gabe erfolgt ‚doppelblind‘. Das Medikament wird als wirksam erachtet, wenn es eine signifikant größere Besserung hervorruft als das Placebopräparat (Meissner et al., 2011).

Über klinische Studien hinaus werden Placebothapien auch im klinischen Alltag eingesetzt. Diese Anwendung ist jedoch nicht unumstritten, da sie an ethische und gesetzliche Grenzen führt. Der Arzt ist verpflichtet, den Patienten über die Therapie aufzuklären, aber der Betroffene soll möglichst nicht wissen, dass es sich um ein Placebomedikament handelt, um die Wirkung nicht zu reduzieren. Deswegen sollte eine

Placebothherapie nur gemäß der speziellen Empfehlungen der Bundesärztekammer eingesetzt werden (Meissner, 2014). So wird die Anwendung von Placebointerventionen in der therapeutischen Praxis (außerhalb von klinischen Studien), unter Beachtung der herrschenden Rechtsauffassung, nur unter folgenden Voraussetzungen für vertretbar angesehen: (Jütte et al., 2010)

- „Es ist keine geprüfte wirksame (Pharmako-) therapie vorhanden“ (Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Deutscher Ärzteverlag, 2011, Seite 98.)
- „Es handelt sich um relativ geringe Beschwerden und es liegt der ausdrückliche Wunsch des Patienten nach einer Behandlung vor“ (Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Deutscher Ärzteverlag, 2011, Seite 98.)
- „Es besteht Aussicht auf Erfolg einer Placebobehandlung bei dieser Erkrankung“ (Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Deutscher Ärzteverlag, 2011, Seite 98.)

Zusätzlich zur klinischen Forschung und zum Einsatz in der Praxis werden Placebointerventionen in der experimentellen Grundlagenforschung eingesetzt, um mehr über die Mechanismen der Placeboantwort zu erfahren. Einen ersten bedeutenden Schritt in diese Richtung konnten Levine und Kollegen im Jahr 1978 erzielen, als sie die Mitwirkung von endogenen Opioiden bei der Placeboanalgesie entdeckten. So konnten sie zeigen, dass die Placeboantwort bei Patienten mit postoperativen Schmerzen durch den Opioidantagonisten Naloxon blockiert wird (Levine et al., 1978).

Obwohl die meisten Erkenntnisse über die psychobiologischen Mechanismen der Placeboantwort aus der Schmerzforschung stammen, treten auch in vielen anderen medizinischen Bereichen Placebo- und Noceboeffekte auf (Meissner et al., 2011). Beispielsweise gibt es Hinweise, dass Placebobehandlungen auch die Endorgane vom gastrointestinalen, kardiovaskulären und pulmonalen System, welche vom autonomen Nervensystem reguliert werden, beeinflussen können (Meissner, 2007). So konnte z. B. in verschiedenen Studien durch verbale Suggestionen begleitend zu einer Placebothherapie der systolische Blutdruck gesenkt werden (Amigo et al, 1993; Meissner & Ziep, 2009). Solche Forschungsergebnisse sind von großer Bedeutung, um in der Zukunft Placeboeffekte in der Praxis besser nutzen zu können.

Jedes Jahr werden zahlreiche neue Artikel veröffentlicht, welche sich mit der Placeboantwort in klinischen Studien, in der therapeutischen Praxis oder in der experimentellen Forschung beschäftigen. Immer wieder wurde dabei auch über geschlechtsspezifische Unterschiede berichtet. Dabei scheint sowohl das Geschlecht vom Probanden bzw. Patienten als auch das Geschlecht vom Versuchsleiter bzw. Arztes eine Rolle zu spielen (Weimer et al., 2010). In dieser Arbeit wird über geschlechtsspezifische Unterschiede in der Placeboantwort auf experimentell induzierte Übelkeit berichtet.

1.3. Mechanismen der Placeboantwort

Bisherige Studien aus dem Bereich der experimentellen Placeboforschung konzentrierten sich meist auf die psychologischen und neurobiologischen Mechanismen der Placeboantwort. Grundsätzlich gilt es jedoch zu beachten, dass die Placeboantwort nicht bei jedem Menschen und in jeder Situation gleich abläuft. Sie kann inter- und intraindividuell variieren und sich auch hinsichtlich ihrer symptomatischen Ausprägung abhängig von unterschiedlichen Bedingungen unterscheiden; auch geschlechtsspezifische Unterschiede sind beschrieben (Weimer et al., 2010). Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass meist ein Zusammenspiel von verschiedenen Mechanismen die Placeboantwort auslöst. In diesem Zusammenhang prägte Benedetti den oft zitierten Spruch: “There is not a single placebo effect but many“ (Benedetti et al., 2005). Im Folgenden soll ein kurzer Überblick zu den bisher bekannten psychologischen und neurobiologischen Mechanismen der Placeboantwort gegeben werden.

1.3.1 Psychologische Mechanismen

Mindestens drei psychologische Mechanismen spielen bei der Placeboantwort eine Rolle. Die Therapieerwartung, das assoziative Lernen und die Reduktion negativer Emotionen (Meissner, 2014).

Erwartungen bezüglich der Therapie können vom Patienten selbst, z. B. von eigenen Vorerfahrungen ausgehen, oder sie werden durch verbale Hinweise, z. B. des Arztes, ausgelöst (Meissner, 2014). Zusätzlich können sie durch nonverbale Hinweisreize beeinflusst werden. Zum Beispiel erfassten Waber und Kollegen in einer Studie den Zusammenhang zwischen dem Preis eines Medikaments und dessen Wirksamkeit auf Schmerzen. Sie stellte fest, dass ‚Schmerzmittel‘, welche zum regulären Preis angeboten wurden, besser wirkten als billige ‚Schmerzmittel‘, auch wenn in Wahrheit immer nur ein Placebo gegeben wurde (Waber et al., 2008).

Erwartungen modulieren Symptome auch unabhängig von einer Placebothherapie. Colagiuri & Zachariae veröffentlichten im Jahr 2010 z. B. eine Metaanalyse über den Zusammenhang von Erwartung und Übelkeit nach Chemotherapie. Er stellte fest, dass Patienten, welche bereits im Vorfeld einer Chemotherapie starke Übelkeit als Nebenwirkung erwarteten, stärkere Übelkeit erfuhren als Patienten, die von Beginn an weniger Übelkeit erwarteten (Colagiuri & Zachariae, 2010).

Der Mechanismus der Erwartung läuft größtenteils bewusst ab. Aber auch unbewusste Vorgänge sind an der Auslösung der Placeboantwort beteiligt (Meissner, 2014). Dazu zählt z. B. der Prozess des assoziativen Lernens. Dabei werden im Gehirn Verbindungen hergestellt, welche beispielsweise zwei wahrgenommene Ereignisse, welche in unmittelbarer zeitlicher Nähe zueinander aufgetreten sind, miteinander verknüpft (Stangl, 2013). Ein bekanntes Beispiel für diesen Lernprozess ist die klassische Konditionierung. Die wohl bekannteste Studie dazu führte Pawlow mit seinen Hunden durch. Nach wiederholten Assoziationen zwischen Klingelton und Futtergabe reagierten die Hunde später schon allein durch den Klingelton mit einem antizipatorischen Speichelfluss (Meissner, 2014).

Durch die klassische Konditionierung kann ein Placebo zu einem ‚wirksamen Medikament‘ werden. Eine Studie, die auf einen solchen therapeutischen Nutzen von Placebos hinweist, haben Goebel und Kollegen im Jahr 2008 veröffentlicht. Sie untersuchten 30 Patienten mit Hausstauballergie. Fünf Tage verabreichten sie den Patienten ein neuartig schmeckendes Shake in Verbindung mit einem H1- Rezeptor Antagonisten (einem Antihistaminikum) und fragten nach Symptomen, welche im Zusammenhang mit Allergien auftreten können. Zudem führten sie einen Prick Test zur Messung der Hautreaktion auf Hausstaub durch und ermittelten die Aktivierung der

basophilen Granulozyten, welche sich bei allergischen Reaktionen erhöhen. Nach neun Tagen Pause teilten sie die Probanden durch Zufall in drei Gruppen ein. Die erste Gruppe erhielt Wasser und eine Placebopille (Wasser Gruppe), die zweite Gruppe erhielt das Shake und die Placebopille (Konditionierungsgruppe) und die dritte Gruppe erhielt Wasser und das Antihistaminikum (Kontrollgruppe). In allen drei Gruppen verbesserten sich das subjektive Empfinden sowie die Reaktion auf Hausstaub im Prick Test. Eine verringerte basophile Aktivierung nach Hausstaubexposition konnte aber neben der Kontrollgruppe, die das Antihistaminikum erhielt, nur in der Konditionierungsgruppe festgestellt werden (Goebel et al., 2008). Die Einnahme der Placebopille mit dem Shake stellte hier also den konditionierten Reiz dar und führte zu einer messbaren Besserung der immunologischen Reaktion, welche vorher nur mit dem Medikament erzielt werden konnte.

Des Weiteren steht die Placeboantwort in engem Zusammenhang mit emotionalen Faktoren. So ist die Reduktion negativer Emotionen ein weiterer Mechanismus der Placeboantwort. Hierfür spielt vor Allem eine vertrauensvolle Beziehung zwischen Arzt und Patienten eine Rolle (Meissner, 2014). Das konnten Kaptchuk und Kollegen in einer Studie an Patienten mit Reizdarmsyndrom eindrucksvoll belegen (Kaptchuk et al., 2008). Sie teilten 262 Patienten mit Reizdarmsyndrom durch Zufall in eine von drei Gruppen ein: Eine erste Gruppe wurde sechs Wochen lang ohne Therapie beobachtet (Warteliste-Kontrollgruppe), die zweite Gruppe erhielt sechsmal eine Scheinakupunktur an einem Nicht-Akupunkturpunkt ohne emotionale Zuwendung des Therapeuten, die dritte Gruppe erhielt dieselbe Scheinakupunktur, jedoch in Verbindung mit einer optimierten emotionalen Zuwendung des Therapeuten. Zielparameter waren ein Summenscore aus Symptomen wie Stärke und Häufigkeit der Bauchschmerzen sowie die Lebensqualität und eine siebenstufige „Global Improvement Scale“. Es zeigten sich Verbesserungen in allen drei Gruppen, wobei sich die Besserungen von der unbehandelten Gruppe über die zweite Gruppe mit Scheinakupunktur ohne Zuwendung bis zur dritten Gruppe, welche Scheinakupunktur mit starker Zuwendung vom Therapeuten erhalten hatte, signifikant steigerten. Diese Studie belegt damit, wie wichtig Empathie, menschliche Wärme und Zuwendung für den Placeboeffekt sind. (Kaptchuk et al., 2008)

Im Zusammenhang mit Schmerzen gibt es Hinweise, dass die Placeboantwort auch durch Beobachtungslernen ausgelöst werden kann. In einer Studie von Colloca & Benedetti (2009) wurden 48 weibliche Probanden in drei Gruppen aufgeteilt. Bevor sie elektrische Schmerzreize erhielten, wurde ein rotes oder grünes Licht auf dem Computerbildschirm gezeigt. In der ersten Gruppe beobachteten die Probanden vor dem eigenen Versuch eine Person (ein Modell), welches nach der Darstellung des grünen Lichts offensichtlich geringere Schmerzen empfand als nach der Darstellung des roten Lichts. Beim eigenen Versuch erhielten sie selbst Schmerzreize vor einem roten oder einem grünen Bildschirm, wobei die Schmerzstärke immer dieselbe war. Die Probanden der zweiten Gruppe durchliefen einen klassischen Konditionierungsprozess, in dem das grüne Licht im Vergleich zum roten Licht mit einer Reduzierung der Reizstärke gekoppelt war, bevor sie Stimuli von identischer Schmerzstärke vor roten und grünen Bildschirm erhielten. Bei der dritten Gruppe wurden verbale Suggestionen erteilt, wonach die Schmerzstärke bei grünem Licht geringer sei als bei rotem Licht, wobei in Wahrheit immer dieselbe Schmerzstärke verabreicht wurde. Die Placeboantworten der Gruppen 1 und 2 waren den Ergebnissen nach signifikant höher als die der 3. Gruppe. Colloca & Benedetti (2009) konnten somit erstmals zeigen, dass die Placeboantwort auf Schmerzreize auch durch Lernen am Modell ausgelöst werden kann. (Colloca & Benedetti, 2009)

1.3.2 Neurobiologische Mechanismen

Durch moderne bildgebende Verfahren, wie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Elektroenzephalografie (EEG) und Magnetoenzephalografie (MEG), können neue Einblicke in die neuronalen Mechanismen der Placeboantwort erlangt werden. Zudem kann die Ausschüttung spezifischer Neurotransmitter im Gehirn, wie Dopamin oder auch Opioide, in Reaktion auf eine Placebogabe mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersucht werden (Wager & Atlas, 2015).

Aus bisherigen Studien mit bildgebenden Verfahren ist bekannt, dass sich die neurobiologischen Mechanismen der Placeboantwort je nach Zielsymptom und Art der Induktion unterscheiden (Meissner, 2014). In einem Review fasst Jubb (2013) die neuesten Erkenntnisse zusammen. So zeigten bisher vor allem opioiderge, dopaminerge

und cannabinoide Neurotransmittersysteme Veränderungen unter Placebogabe, die jeweils mit klinischen Besserungen korrelierten (Jubb & Bensing 2013). Am besten erforscht sind diese Mechanismen bisher im Bereich der Placeboanalgesie. Hier konnte in bestimmten Hirnregionen, welche bei der Schmerzverarbeitung aktiviert werden, eine verminderte Neurotransmitteraktivität nach Placebogabe gemessen werden, z. B. im dorsalen anterioren cingulären Kortex, im Thalamus und in der Insel (Wager & Atlas, 2015). Außerdem spielen emotionsverarbeitende Areale, wie zum Beispiel die Amygdala im limbischen System, für die Placeboantwort auf Schmerzen eine zentrale Rolle (Meissner 2014). Aber auch in der Parkinsonforschung konnte man nach einer Placebothherapie spezifische Änderungen im Gehirn feststellen, und zwar im Basalganglienregelkreis. So konnten de la Fuente-Fernandez und Kollegen (2001) zeigen, dass die motorischen Besserungen in Folge einer Placebothherapie mit einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin im Striatum einhergingen (de la Fuente Fernandez et al., 2001).

1.4 Geschlechtsunterschiede bei Placeboeffekten

In einem Review aus dem Jahr 2010 fassten Frau Weimer und Kollegen die damaligen Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Placeboantwort zusammen. Sie stellten fest, dass eine Placeboantwort prinzipiell sowohl bei Frauen als auch bei Männern möglich ist, sie aber unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Zunächst muss auch hier beachtet werden, dass die Placeboantwort nicht immer gleich abläuft, sondern sich hinsichtlich der äußerlichen Bedingungen und auch intraindividuell unterscheiden kann. Zudem findet man in der Placeboliteratur Studien, welche sich auf das Geschlecht der Probanden bzw. der Patienten fokussierten sowie Studien, welche das Geschlecht des Versuchsleiters bzw. des behandelnden Arztes im Blickfeld hatten. Zudem sollten geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Placeboantwort auch nach Krankheiten unterschieden werden. (Weimer et al., 2010)

Bisher liegen einige Hinweise auf neurobiologische, physiologische sowie auf psychologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern vor, welche hinsichtlich der Placeboantwort relevant sein und somit zu unterschiedlich stark ausgeprägten Placeboeffekten von Männern und Frauen führen könnten.

1.4.1 Zentralnervöse Korrelate

Eine kleine Studie an 15 Männern und 15 Frauen konnte Geschlechtsunterschiede bei der neuronalen Modulation des Placeboeffekts bei vizeralem Schmerz nachweisen. Bei den Probanden wurden schmerzhafte rektale Dehnungen vollzogen, während sie eine Kochsalzinfusion erhielten. In der Placebogruppe wurden positive Erwartungen durch die Information induziert, dass die Infusion ein wirksames Analgetikum enthalten würde. In der Kontrollgruppe erhielten die Testpersonen die wahren Informationen zur Infusion also dass es sich um eine wirkungslose Substanz handelte. Während des Versuchs wurde die Gehirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie aufgezeichnet. Während der Erwartung von Schmerz zeigten Frauen in der Placebogruppe größere Modulationen in der hinteren Insel und im dorsolateralen präfrontalen Kortex als Männer. Außerdem ging der Placeboeffekt bei Frauen mit einer stärkeren Herunterregulierung der Insel einher. Der klinische Placeboeffekt war jedoch bei Männern und Frauen gleich groß. (Theysohn et al., 2014)

Des Weiteren verglichen Haltia und Kollegen (2007) die Effekte von intravenöser hochdosierter Glucose Gabe auf die Dopaminausschüttung im Gehirn zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Probanden. Durch Zufall entdeckten sie einen geschlechtsspezifischen Unterschied: Nur bei Männern führte die Glucosegabe zu einer erhöhten Dopaminausschüttung. In einer Folgestudie überprüften sie, ob die alleinige Erwartung, Glucose zu bekommen, ebenfalls zur Ausschüttung von Dopamin führt. Sie infundierten männlichen und weiblichen Probanden entweder mit deren Wissen eine Kochsalzlösung, oder aber mit der Information, dass es sich um eine Glucoselösung handelte. Dabei löste allein die Erwartung, eine Glucoselösung zu erhalten, eine signifikante Veränderung der Dopamin Rezeptor Bindungspotentiale im ventralen Striatum aus, allerdings wiederum nur bei Männern (Haltia et al., 2008).

1.4.2 Peripherphysiologische Unterschiede

In einer Studie zu den Mechanismen des Placeboeffekts auf Schmerzen fanden Kessner et al. einen Zusammenhang zwischen dem Hormon Oxytocin und der Placeboantwort bei Männern. Die intranasale Gabe eines Oxytocin Agonisten führte zu einer Verstärkung der Placeboantwort auf Schmerzreize (Kessner et al., 2013). Eine ähnliche

Schmerzstudie von Colloca et al. an Männern und Frauen konnte diesen Befund allerdings nicht replizieren, fand aber interessante geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Effekte von Vasopressin. Bei 109 Probanden wurde zunächst die individuelle Schmerzintensität, welche zu mittelmäßigen Schmerzen führt, durch Stromimpulse ermittelt. Anschließend wurden sie durch Zufall in vier Gruppen unterteilt und erhielten ein Nasenspray mit einem Vasopressin Rezeptor Agonisten, einem Oxytocin Rezeptor Agonisten oder einer Salzlösung verabreicht. Die vierte Gruppe diente als Kontrollgruppe und erhielt kein Nasenspray. Nach einer Pause von 40 min wurde die individuelle Schmerzintensität erneut ermittelt. Anschließend wurde eine Placebothherapie mittels einer Scheinelektrode am Finger durchgeführt mit der Auskunft, dass diese Behandlung zur Schmerzlinderung führen würde. Eine Verstärkung der Placeboantwort durch Oxytocin konnte in dieser Studie weder bei Männern noch bei Frauen, festgestellt werden. Es zeigte sich, dass Vasopressin die Placeboanalgesie steigern konnte, allerdings nur bei Frauen. Dabei war die Placeboantwort bei den Frauen am höchsten, welche zu Beginn die niedrigsten Cortisolspiegel und die geringste dispositionelle Angst aufwiesen. Vasopressin ist ein Hormon, welches hauptsächlich eine Funktion in der Regulation des Wasserhaushalts besitzt. Allerdings gibt es neuere Erkenntnisse, dass Vasopressin auch bei der sozialen Kommunikation eine Rolle spielt. (Colloca et al., 2015)

1.4.3 Psychologische Unterschiede

1.4.3.1 Placeboeffekte

Wie bereits beschrieben spielt der Mechanismus der Erwartung bei Placeboeffekten eine große Rolle und es gibt Hinweise, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. Das konnten auch Flaten und Kollegen bei einer Schmerzstudie feststellen, als sie durch die Information, ein Schmerzmedikament zu verabreichen, eine positive Erwartungshaltung bei den Probanden erzeugten. Dadurch konnte bei Männern eine größere Reduktion des Schmerzempfindens bewirkt werden als bei Frauen (Flaten et al., 2006).

Aslaksen et al. führten 2011 ein Experiment zu Geschlechtsunterschieden bei der Placeboantwort auf Schmerzen durch. Die Probanden erhielten vor dem Schmerzreiz

eine Placebopille mit der Information, dass diese den Schmerz lindern würde. Anschließend wurden die subjektiven Stresslevel erfragt, und die kortikale Antwort auf den Schmerzreiz wurde mittels EEG in Form ereigniskorrelierter Potentiale aufgezeichnet. Es zeigte sich, dass Männer nach der Placebogabe einen geringen Stress sowie eine größere Placeboantwort entwickelten, als Frauen. (Aslaksen et al., 2011) Eine kleine Studie, welche den Einfluss der Erwartungshaltung auf die Effekte einer Ibuprofenverabreichung bzw. einer Placebogabe untersuchte, berichtete nur bei Männern einen positiven Zusammenhang zwischen der erwarteten und der tatsächlich erlebten Schmerzreduktion (Butcher & Carmody, 2012).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass erwartungsinduzierte Placeboeffekte bei Männern größer sein könnten als bei Frauen. In einem aktuellen Review von Weimer et al., zu den Mediatoren und Moderatoren von Placeboeffekten in der Psychiatrie wurden nur sehr geringe Hinweise auf Geschlechtsunterschiede gefunden. Nur in zwei von 31 Analysen fanden sich Hinweise, dass Frauen höhere Placeboeffekte entwickeln als Männer (Weimer et al., 2015). Mora und Kollegen überprüften Placeboeffekte in klinischen Depressionsstudien unter anderem hinsichtlich möglicher Geschlechtsunterschiede und konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen feststellen. Allerdings gab es Differenzen bei der Betrachtung der Noceboeffekte, welche im folgenden Abschnitt beschrieben werden (Mora et al., 2011).

1.4.3.2.Noceboeffekte

Im Zusammenhang mit Übelkeit zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der psychologischen Placebomechanismen Erwartung und Konditionierung. So reagieren Frauen prinzipiell stärker auf klassische Konditionierung, Gewöhnung und andere Lernprozesse als Männer (Klosterhalfen et al., 2000; Rohleder, 2006). In einer Studie zu Reiseübelkeit kamen Klosterhalfen und Kollegen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich Noceboeffekten auf Übelkeit. Bei Probanden, welche an Reisekrankheit litten, wurde mit Hilfe eines Drehstuhls Übelkeit ausgelöst. Die erhobenen Zielparameter waren zum einem die Rotationstoleranz und zum anderem eine Bewertungsskala aus sieben Symptomen, welche der Reisekrankheit zugeordnet werden

können. Die Studie bestand aus zwei Teilexperimenten. Im ersten Experiment bekamen männliche und weibliche Probanden an drei verschiedenen Tagen jeweils kurz vor der Rotation einen Geschmacksstimulus als konditionierten Reiz. Am dritten Tag konnte vor allem bei Frauen eine Zunahme der Übelkeitssymptome und eine Abnahme der Rotationstoleranz, also ein Noceboeffekt, beobachtet werden. Im zweiten Experiment wurde männlichen und weiblichen Probanden direkt vor der Drehung derselbe Geschmacksreiz verabreicht, gemeinsam mit der Auskunft, dass dieser die Übelkeit verschlechtern kann. Hier entwickelten Männer eine geringe Rotationstoleranz als Frauen. Zusammenfassend reagierten Frauen also stärker auf Konditionierung, wohingegen Männer eher auf durch Suggestionen hervorgerufene Erwartungen ansprachen. (Klosterhalfen et al., 2009)

In ihrem Review berichten Mora und Kollegen (2011), dass in Studien zur Behandlung von Depressionen Männer in den Placebogruppen vermehrt Nebenwirkungen entwickelten, wohingegen Frauen in Studien zur Behandlung von Angststörungen häufiger Noceboeffekte zeigten. Die Autoren vermuten, dass möglicherweise Erwartungsprozesse bei Depressionen eine größere Rolle spielen, während Patienten mit Angststörungen stärker auf Konditionierungsverfahren reagieren. Wie bereits erwähnt gibt es Hinweise, dass Männer stärker auf Erwartung und Frauen eher auf Konditionierung reagieren. Somit könnten z. B. männliche Patienten mit Depressionen anfälliger für Nebenwirkungen sein, als weibliche Patienten mit Depressionen. Bei Angststörungen wären somit Frauen stärker als Männer von Nebenwirkungen betroffen. (Mora et al., 2011)

In einer weiteren experimentellen Studie wurde an 600 Probanden, welche in der Vergangenheit unerwünschte Nebenwirkungen auf Medikamente gezeigt hatten, das Vorkommen und die klinischen Erscheinungsformen von Noceboeffekten ermittelt. Sie erhielten entweder ein aktives Medikament oder ein Placebopräparat. Dabei waren die Probanden verblindet, d.h. sie wussten nicht, ob sie ein Placebo oder ein Verum erhielten. Insgesamt 27 % aller Teilnehmer entwickelten auf die Placebothherapie unerwünschte Wirkungen wie Juckreiz, Kopfschmerzen sowie ein generelles Krankheitsgefühl. Das Auftreten dieser subjektiven Symptome war bei Frauen im Gegensatz zu Männern signifikant höher. (Liccardi et al., 2004)

Auch Aslaksen & Lyby (2015) fanden in einer aktuellen Schmerzstudie einen geschlechtsspezifischen Unterschied, als sie überprüften ob Persönlichkeitseigenschaften und die Angst vor Schmerzen zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit führen, also einen Noceboeffekt auslösen können. Nachdem die Probanden einen Schmerzreiz erhalten haben, wurde ihnen eine Placebo-Creme appliziert mit der Information, dass diese die Schmerzen verstärken würde. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich, dass die Nocebothherapie bei Frauen sowohl das Stressniveau als auch die Schmerzen in einem höheren Ausmaß verstärkte als bei Männern. (Aslaksen & Lyby, 2015)

Somit weisen die bisherigen Ergebnisse darauf hin, dass Noceboeffekte bei Frauen etwas stärker ausgeprägt sein könnten, als bei Männern. Allerdings gibt es auch entgegengesetzte Befunde. So wurden in einer Metaanalyse zu Noceboeffekten bei neuropathischen Schmerzen Noceboeffekte vor allem bei Männern beobachtet (Papadopoulos & Mitsikostas, 2012).

1.4.4 Geschlecht von Versuchsleiter /Therapeut oder vom Modell

Aslaksen führte 2007 eine Studie zu Placeboeffekten auf experimentellen Schmerz durch, welche den Schwerpunkt vorrangig auf das Geschlecht des Versuchsleiters im Vergleich zum Geschlecht der Probanden setzte. Sie stellten fest, dass männliche Probanden gegenüber einer weiblichen Versuchsleiterin geringere Schmerzintensitäten nach Placebogabe angaben, als gegenüber männlichen Versuchsleitern. Allerdings konnte das nur für das subjektive Empfinden der Probanden festgestellt werden. Bei den erhobenen autonomen Parametern (Herzratenvariabilität, Hautleitfähigkeit) konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied nachgewiesen werden. (Aslaksen et al., 2007)

Jedoch führte dieselbe Forschergruppe ein Jahr später eine weitere Studie durch und kam zu gegenläufigen Ergebnissen. Diesmal äußerten die männlichen Probanden gegenüber dem männlichen Versuchsleiter geringere Schmerzintensitäten nach Placebogabe. Die Autoren vermuteten, dass das Verhalten des Versuchsleiters eine größere Rolle für die Ausprägung von Placeboeffekten spielt als Unterschiede im Geschlecht (Aslaksen & Flaten, 2008).

In einer Studie zur Placeboantwort auf experimentell ausgelöste Übelkeit konnten Weimer et al. (2012) eine komplexe Interaktion zwischen der Placeboantwort und psychosozialen Variablen, u.a. Geschlecht, feststellen. Die Probanden bekamen entweder ein antiemetisches Ingwer Präparat oder ein Placebopräparat, wobei wiederum der Hälfte jeder Gruppe gesagt wurde, dass sie ein Medikament bzw. ein Placebo erhalten würden. Jeweils die Hälfte der Probanden in jeder Gruppe wurde von einem männlichen bzw. von einem weiblichen Versuchsleiter getestet. Es zeigte sich, dass Männer, welche Placebo erhalten hatten, stärker auf die Information „Placebo“ reagierten, wenn sie von einem männlichen Versuchsleiter getestet wurden, und stärker auf die Information „Ingwer“ reagierten, wenn sie von einer weiblichen Versuchsleiterin getestet wurden. Bei weiblichen Probanden zeigten sich solche Unterschiede nicht. (Weimer et al., 2012)

In einer klinischen Studie zur Behandlung schwerer Hüft- und Kniegelenkschmerzen erhielten 37 Patienten (23 Frauen und 14 Männer) jeweils für zwei Wochen eine Placeboakupunktur und für zwei Wochen eine richtige Akupunktur, wobei der Therapeut bei der Hälfte der Versuchspersonen männlich bzw. weiblich war. Die Patienten, welche von der Therapeutin behandelt worden waren, waren signifikant häufiger der Meinung, dass sich die beiden Therapien nicht voneinander unterschieden. Dem Therapeuten hingegen wurde signifikant häufiger bescheinigt, eine Scheinakupunktur angewendet zu haben. Die Autoren erklärten den Effekt damit, dass Frauen möglicherweise ein größeres Vertrauen entgegengebracht wird als Männern. (White et al., 2003)

Weimer und Kollegen diskutieren in ihrem Review weitere Studien, welche sich mit dem Geschlecht des Versuchsleiters, bzw. des Arztes beschäftigten. Sie kamen zu dem Schluss, dass nicht das Geschlecht, sondern vielmehr die Beziehung und das Vertrauen zwischen Arzt und Patient entscheidend für die Ausprägung des Placeboeffekts ist. (Weimer et al., 2010)

Wie oben besprochen gibt es Hinweise, dass die Placeboantwort auf einen Schmerzreiz auch durch Beobachtungslernen ausgelöst werden kann (Colloca & Benedetti, 2009). In Anlehnung an diese Studie führten Swider & Babel ein ähnliches Experiment durch, um Geschlechterunterschiede beim Lernen am Modell zu untersuchen, und zwar sowohl bei den Probanden als auch bei der Person, die als Modell für das Beobachtungslernen

diente. Sie teilten 84 Probanden durch Zufall in sechs Gruppen ein: Vier Versuchsgruppen (Gruppen 1-4) und zwei Kontrollgruppen (Gruppen 5 und 6). Die Probanden der Gruppen 1, 3 und 5 waren weiblich, die der Gruppen 2, 4 und 6 männlich. Allen Testpersonen wurde ein rotes oder ein grünes Licht gezeigt, bevor sie wiederholt elektrische Schmerzreize gleicher Intensität erhielten. Vor dem Versuch beobachteten die Probanden der Versuchsgruppen eine Person (das Modell), welche den Schmerz nach der Darstellung des grünen Lichtes offensichtlich als geringer empfand als nach der Darstellung des roten Lichts. Die Probanden sollten lernen, das grüne Licht mit einer Schmerzreduktion zu assoziieren. Die Gruppen 1 und 4 betrachteten dabei ein weibliches, die Gruppen 2 und 3 ein männliches Modell. Die Probanden der Kontrollgruppen erhielten nur die Schmerzreize, ohne vorher das Modell zu beobachten. Die Personen in den Versuchsgruppen bewerteten den elektrischen Reiz, gefolgt vom roten Licht, als schmerzhafter als die Probanden der Kontrollgruppen. Es wurde also eine Noceboantwort, d.h. eine Verschlimmerung der Symptome, ausgelöst. Dieser Effekt war stärker, wenn vorher, unabhängig vom Geschlecht der Probanden, männliche Modelle beobachtet wurden. Swider & Babel zeigten also, dass nicht das Geschlecht der Probanden, sondern vielmehr das Geschlecht des Modells beim Beobachtungslernen hinsichtlich des Noceboeffekts bei Schmerzen eine Rolle spielt. (Swider & Babel 2013)

1.4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend muss bei der Betrachtung von Geschlechtsunterschieden hinsichtlich der Placeboverabreichung zwischen Placebo- und Noceboeffekten differenziert werden. Noceboeffekte scheinen bei Frauen durch Konditionierung und bei Männern durch Erwartung ausgelöst zu werden (Klosterhalfen et al., 2009). Dabei scheinen in experimentellen Studien Frauen (Liccardi et al, 2004; Aslaksen & Lyby, 2015) und in klinischen Studien Männer (Papadopoulos & Mitsikostas, 2012) stärkere Noceboeffekte zu entwickeln. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Geschlechtsunterschiede beim Noceboeffekt auch im Hinblick auf verschiedene Krankheiten unterschiedlich ausgeprägt sind (Mora et al., 2011). Wenn man Placeboeffekte näher betrachtet, so scheinen vor allem Männer auf eine positive Erwartungshaltung, induziert durch eine Placebotherapie, anzusprechen (Flaten et al., 2006; Aslaksen et al., 2011; Butcher &

Carmody, 2012; Haltia et al., 2008). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Hormone wie Oxytocin (bei Männern) und Vasopressin (bei Frauen) den Placeboeffekt auf Schmerzen steigern könnten. Dies weist auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf die zugrundeliegenden Mechanismen der Placeboantwort hin, welche noch genauer erforscht werden sollten (Kessner et al., 2013; Colloca et al., 2015).

1.5 Übelkeit

1.5.1 Ursachen und Ursprünge

Übelkeit, im Folgenden auch „Nausea“ genannt, ist ein Symptom, welches verschiedenste Ursachen haben kann. So kommen z. B. infektiöse, neoplastische, vaskuläre, endokrinologische, metabolische, traumatische und medikamentöse Ursachen in Betracht. Je nachdem, welche Ursache Nausea hat, kann sie anatomisch unterschiedliche Ursprünge haben. Kortikale Ursachen finden sich z. B. bei Übelkeit durch erhöhten Hirndruck oder durch psychogene Ursachen. Das Brechzentrum in der Medulla oblongata wird vor allem durch Medikamente oder metabolische Stoffwechselentgleisungen aktiviert. Chemisch/toxisch induzierte Übelkeit (z. B. bei Lebensmittelvergiftungen) geht häufig vom Magen-Darm Trakt aus. Des Weiteren kann Nausea auch im Vestibulum ausgelöst werden, wie es z. B. bei Schwindel und auch bei der Reisekrankheit der Fall ist. (Furger, 2008)

1.5.2 Reisekrankheit

Es gibt viele Menschen, welche Übelkeit verspüren, wenn sie auf einem Boot übers Meer fahren oder mit dem Auto auf einer kurvigen Bergstraße unterwegs sind. Aber auch in Bahnen, Bussen, Flugzeugen, Karussells oder Achterbahnen leiden viele unter diesem unangenehmen Gefühl. Dabei ist Reiseübelkeit nichts krankhaftes, sondern eher eine normale Reaktion auf eine anormale Situation (Schmäl, 2013). Die Reiseübelkeit hängt eng mit dem Vestibulum zusammen. Die wichtigsten Funktionen des vestibulären Systems sind die räumliche Orientierung, die Erhaltung des Gleichgewichts und eine stabile visuelle Wahrnehmung durch den vestibulookulären Reflex bei plötzlicher

Kopfdrehung (Golding, 2006). Es gibt eine Vielzahl von Hypothesen zu den Ursachen und Mechanismen der Reisekrankheit (Golding, 2006). Der vorherrschenden Meinung nach wird die damit verbundene Übelkeit durch gegensätzliche Eindrücke im visuellen und vestibulären System ausgelöst (Meissner et al. 2009). Das Gehirn erhält somit widersprüchliche Informationen über Körperbewegungen von den visuellen und vestibulären Rezeptoren sowie vom propriozeptiven System (Schmäl, 2013). Dieses Ungleichgewicht bewirkt eine Vielzahl von physiologischen und psychologischen Reaktionen, wie Übelkeit, Schwindel, den Drang zu Erbrechen und emotionalen Stress (Meissner et al., 2009). Allerdings sind nur 5-10% aller Menschen sehr anfällig für Reiseübelkeit (Schmäl, 2013) und das Ausmaß von Übelkeit variiert stark zwischen den Personen. Das könnte mit der Art und Dauer oder der Intensität des Auslöseimpulses zusammenhängen oder auch in Beziehung zur individuellen Person stehen (Golding, 2006). So kann z. B. das Verhalten der Person hinsichtlich der Körperposition, der Kopfbewegung sowie der vorherigen Nahrungsaufnahme, das Ausmaß der Übelkeit modulieren (Meissner et al., 2009). Außerdem gibt es auch Hinweise darauf, dass epidemiologische Faktoren, wie das Alter, das Geschlecht oder ethnische Gruppenzugehörigkeit, die Stärke der Übelkeit beeinflussen (Klosterhalfen et al., 2008; Stern, 2002). Demnach entwickeln ältere Menschen und Kleinkinder geringere Nausea als Personen mittleren Alters. Menschen asiatischer Herkunft zeigten in Studien erhöhte Reaktionen auf einen Übelkeitsstimulus. Zudem können psychologische Faktoren wie Angst und Erwartung die Reizschwelle auf den Stimulus vermindern, wohingegen die Schwelle durch Habituation erhöht werden kann (Stern, 2002). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Reiseübelkeit werden im Kapitel 1.5.2.3 noch näher erläutert.

1.5.2.1 Physiologische Veränderungen

Ein visuell-vestibuläres Ungleichgewicht führt primär zu einer verstärkten Sympathikus- und verminderten Parasympathikusaktivität (Stern, 2002). Somit wird der Organismus in eine erhöhte Alarmbereitschaft versetzt und es verändern sich unter anderem die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und der Blutdruck. Die Herzfrequenz beträgt bei einem gesunden Erwachsenen in Ruhe etwa 60 Schläge pro Minute. Eine erhöhte Herzfrequenz wird als Tachykardie (>100 Schläge/min), eine verringerte als

Bradykardie (<50 Schläge/min) bezeichnet (Furger, 2008). In einer Studie überprüften Holmes & Griffin den Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der Schwere von Reiseübelkeit. Sie konnten zeigen, dass sich die Herzfrequenz mit zunehmender Übelkeit signifikant erhöhte (Holmes & Griffin, 2001).

Eine weitere Möglichkeit die Funktion des vegetativen Nervensystems zu beurteilen, bietet die Messung der Herzfrequenzvariabilität (HRV). Als HRV wird die Fähigkeit eines Organismus bezeichnet, die Frequenz auf verschiedene Situationen anzupassen und somit die Frequenz des Herzrhythmus zu verändern. Die HRV wird über autonome und physiologische Regulationsmechanismen gesteuert. Es wird eine Hochfrequenzkomponente (0,15-0,5 Hz), welche parasympathisch dominiert ist, von einer Niedrigfrequenzkomponente (0,04-0,15 Hz), welche vor allem sympathisch beeinflusst ist, unterschieden. Für die Auswertung orientiert man sich an den RR-Intervallen im EKG. Diese können unterschiedlich lang sein. Die Quantität dieser Schwankungen wird als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet (Lohninger, 2013). Hu et al konnten zeigen, dass eine Übelkeitsinduktion zu einer Abnahme der HRV und somit zu einer parasympathischen Stimulation des Herzens führte, welche mit der Schwere der Reisekrankheit korrelierte (Hu et al, 1991).

Die Verdauungsprozesse werden vorrangig vom Parasympathikus gesteuert. Somit kommt es bei vagaler Stimulation zu einer gesteigerten Aktivität der Magenperistaltik und zu einer leichten Reduzierung der Magenaktivität (Meissner, 2009). Die myoelektrische Magenaktivität kann mit dem Elektrogastrogramm (EGG) mittels Hautelektroden nicht-invasiv gemessen werden. Bei normaler Verdauung liegt die Frequenz des Magenschrittmachers in etwa bei drei Zyklen pro Minute (cycles per minute = cpm). Beim Einsetzen von Übelkeit erhöht sich die Frequenz auf 4-9 cpm (Muth, 2006). Außerdem kommt es zu einer verstärkt irregulären Magenaktivität. Durch diese irreguläre Magenaktivität werden vermutlich neuronale vagale Afferenzen aktiviert, welche dann eine erhöhte Vasopressin Ausschüttung aus der Neurohypophyse vermitteln (Stern, 2002). Die wesentlichste Funktion von Vasopressin, auch antidiuretisches Hormon (ADH) genannt ist die Regulation des Wasserhaushalts und der Osmolarität durch Steigerung der Wasserrückresorption in der Niere (Rassow et al., 2012). Vasopressin scheint aber auch eine Rolle hinsichtlich der physiologischen Veränderungen bei der Reisekrankheit zu spielen. Stern konnte in einer Studie zeigen,

dass der Vasopressin Spiegel im Blut bei Übelkeitssymptomen steigt, jedoch bei Abnahme der Symptome sofort wieder sinkt (Stern, 2002).

1.5.2.2 Veränderungen von Laborparametern

Farmer und Kollegen beschrieben in einer Studie die psychophysiologischen Veränderungen bei visuell induzierter Übelkeit. Auch sie konnten zeigen, dass sich der Plasma Vasopressin Spiegel bei Übelkeitssymptomen erhöht (Farmer et al, 2015). Des Weiteren wurde der Hormonspiegel von Ghrelin im Blut bestimmt. Ghrelin ist ein Peptidhormon, welches vorwiegend in der Magenschleimhaut gebildet wird. Es ist vor Allem bei der Regulation von Hunger und Sättigungsgefühl, sowie bei der Sekretion von Wachstumshormonen beteiligt. Bei Nahrungskarenz steigt der Ghrelin Spiegel im Plasma und führt zur Appetitanregung beim Menschen (Kojima & Kangawa, 2015). Beim Einsetzen von Übelkeitssymptomen sanken die Plasmaspiegel von Ghrelin (Farmer et al, 2015). Rudd und Kollegen konnten zudem zeigen, dass exogenes Ghrelin, wenn es gleichzeitig mit dem zytotoxischen Chemotherapeutikum Cisplatin verabreicht wird, eine antiemetische Wirkung hat (Rudd et al, 2006).

Cortisol, ein Vertreter der Glucocorticoide, ist ein Steroidhormon, welches in der Nebennierenrinde gebildet wird. Das Hormon, als „Stresshormon“ bekannt, ist aber auch in Ruhe lebensnotwendig, da es maßgeblich an der Regulation verschiedener Körperfunktionen beteiligt ist. Die Biosynthese von Cortisol steht unter der Kontrolle von Hypothalamus und Hypophyse, welche über Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) in wenigen Minuten den Cortisolspiegel im Blut erhöhen können. Unabhängig von der Ausschüttung in Stresssituationen unterliegt die Cortisolbildung einem zirkadianen Rhythmus mit hohen Werten am Morgen, welche zum Abend hin abnehmen. Cortisol wirkt zum einen auf den Stoffwechsel, indem es Energiespeicher mobilisiert und bei Nahrungskarenz zur Energieversorgung beiträgt, zum anderen besitzen die meisten Organe Rezeptoren für Glucocorticoide. Die wichtigsten Wirkungen betreffen das Immunsystem, das zentrale Nervensystem (ZNS) und das Herz- Kreislaufsystem. Cortisol verhindert ein Überschießen der Immunreaktion, erhöht die Aufmerksamkeit sowie die Lernbereitschaft und steigert den Blutdruck (Rassow et al., 2012). Auch im Zusammenhang mit der Reisekrankheit spielt das Hormon eine

Rolle. Zum Beispiel konnte Kohl zeigen, dass ein hoher basaler ACTH Spiegel mit einer verminderten Empfindlichkeit für Reiseübelkeit assoziiert ist (Kohl, 1985). Den gleichen schützenden Effekt erzeugte die Applikation von Dexamethason, einem Glucocortikoid, vor Exposition eines Übelkeitsstimulus (Kohl, 1986). Daraus lässt sich schließen, dass hohe endogene Cortisol Spiegel einen präventiven Effekt auf die Entwicklung von Reisekrankheit haben (Meissner et al., 2009).

Allerdings gibt es hierbei Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede. Rohleder und Kollegen (2006) lösten bei gesunden Probanden mit Hilfe eines Drehstuhls an vier aufeinanderfolgenden Tagen Übelkeit aus und erfassten unter anderem die Cortisol- und ACTH-Spiegel im Speichel. Während am ersten Tag die Hormonspiegel nach der Rotation noch anstiegen, zeigte sich bei Frauen in den folgenden Tagen ein Gewöhnungseffekt. Am Tag vier wurden nur noch niedrige Spiegel gemessen. Bei Männern konnte eine solche Habituation nicht beobachtet werden (Rohleder et al., 2006). In einem ähnlichen Experiment konnten Meissner und Kollegen (2009) zeigen, dass hohe basale Cortisol Spiegel mit einer höheren Rotationstoleranz verbunden sind, signifikant wurde dieser schützende Effekt allerdings nur bei Frauen (Meissner et al., 2009).

1.5.2.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Reiseübelkeit

Es ist allgemein bekannt, dass Frauen stärker zu Übelkeit neigen als Männer. In verschiedenen Studien konnte belegt werden, dass Frauen in Fragebögen vermehrt berichten, unter Reiseübelkeit zu leiden (Stern, 2002; Park et al, 1999; Holmes & Griffin, 2001). Neben der Reiseübelkeit schätzen sie auch die Übelkeit nach Operationen oder als Nebenwirkung von einer Chemotherapie stärker ein als Männer (Camu et al., 1992). Es gibt erste Hinweise, dass schwankende Östrogenspiegel im Laufe des Menstruationszyklus die Empfänglichkeit für die Reiseübelkeit beeinflussen (Matchock et al., 2008). Allerdings scheint sich die tatsächliche Rotationstoleranz zwischen Männern und Frauen nicht zu unterscheiden (Park et al., 1999). Bei der Messung der Magenaktivität während eines Übelkeitsstimulus konnten ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede festgestellt werden (Stern, 2002).

Klosterhalfen et al. führten 2008 eine Studie durch, um das Zusammenspiel intrinsischer Faktoren (Geschlecht) und extrinsischer Faktoren (Körperposition, optisches Muster des Vektionsreizes) bei der Entwicklung von Reisekrankheit zu untersuchen. In drei verschiedenen Experimenten ermittelten sie Symptome von Reiseübelkeit, die Rotationstoleranz sowie die Zeit bis zur ersten Wahrnehmung eines Drehsymptoms. Die Übelkeit wurde mit einer optokinetischen Trommel erzeugt (siehe Kapitel 1.6.2). Im ersten Versuch wurde das Zusammenspiel zwischen Körperposition (aufrecht oder liegend) und Geschlecht verglichen. Es zeigte sich, dass die Übelkeitssymptome in liegender Position höher waren als in sitzender Position und die Rotationstoleranz vor allem bei Männern niedriger war. Frauen entwickelten im Vergleich zu Männern allerdings weniger Symptome. Im zweiten Experiment wurde der Einfluss verschiedener optischer Muster (Punkte, Streifen) in liegender Position untersucht. Frauen empfanden hier früher das Gefühl einer Drehung als Männer. Im dritten Versuch wurde die Interaktion von Geschlecht, Körperposition und den optischen Mustern des Vektionsreizes ermittelt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass nicht allein das Geschlecht, sondern vielmehr die Interaktion intrinsischer und extrinsischer Faktoren für die Entwicklung der Reisekrankheit ausschlaggebend ist. (Klosterhalfen et al., 2008)

1.5.3 Prävention und Therapie von Reiseübelkeit

Die beste Therapie gegen Reiseübelkeit ist es, die Ursache zu vermeiden. Wenn das nicht möglich ist, gibt es eine Vielzahl von Verhaltensmaßnahmen oder Medikamenten, welche angewendet werden können, um die Übelkeit zu lindern. Zudem spielt der Mechanismus der Anpassung vor allem bei andauernden Übelkeitsreizen eine Rolle. Während einer unsanften Schiffsfahrt kommt es dann beispielsweise bei den meisten Menschen innerhalb von ein paar Tagen zur Habituation der Symptome. (Schmä, 2013) Bestimmte Verhaltensmaßnahmen können helfen, die Stärke der Reiseübelkeit zu reduzieren. Als Beifahrer in einem Auto ist es zum Beispiel wichtig, nach vorne zu sehen und Blicke nach seitwärts oder rückwärts, welche das Gehirn mit unkorrelierten visuellen Informationen stimulieren, zu vermeiden (Griffin & Newman, 2004). Andere hilfreiche Maßnahmen sind die Vermeidung von Alkohol und regelmäßige Schlafzeiten (Schmä, 2013). Außerdem sollen bestimmte Atemtechniken und das Hören von Musik einen präventiven Effekt auf die Reiseübelkeit haben (Sang et al, 2003). Aus der

Tatsache, dass für die Reisekrankheit ein sensorisches Ungleichgewicht ursächlich ist, ergeben sich verschiedene Ansätze für die medikamentöse Therapie. Es kann versucht werden die widersprüchlichen Informationen zu reduzieren, die Anpassungsprozesse zu beschleunigen und die vegetativen Symptome zu lindern. Die effektivsten Medikamente sind Anticholinergika und Antihistaminika. Generell sind Medikamente besonders zur Vorbeugung und nicht erst nach dem Einsetzen von Symptomen geeignet. In der Gruppe der Anticholinergika ist Scopolamin das wohl wirksamste Pharmakon. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass die Vestibulärkerne und das Brechzentrum gehemmt werden (Schmäl, 2013). In einem Review von 14 Studien welche Scopolamin als Therapie gegen Reisekrankheit einsetzten, zeigte sich, dass das Medikament zur Prävention von Reisekrankheit deutlich wirksamer ist als ein Placebopräparat (Spinks & Wasiak, 2011).

Ein Nachteil dieser Medikamente sind die sedierenden und anticholinergen Nebenwirkungen (Schmäl, 2013). Zudem helfen Medikamente vor allem gegen das Erbrechen und können die Übelkeit nicht ausreichend lindern (Jordan et al., 2007). Es gibt Hinweise, dass Ingwer, ein traditionell chinesisches pflanzliches Heilmittel, zur Behandlung von Reiseübelkeit geeignet ist. Lien und Kollegen (2003) konnten in einer experimentellen Studie zeigen, dass Ingwer die Übelkeit und die damit einhergehende, irreguläre Magenaktivität wirksam reduzierte. Außerdem verlängerte das Präparat die Latenzzeit bis zum Beginn der Übelkeit und verkürzte die Erholungszeit (Lien et al., 2003). Diesen Effekt konnten Weimer und Kollegen (2012) nicht replizieren, allerdings lösten sie Übelkeit mit einer höheren Reizintensität aus. Somit kann man annehmen, dass Ingwer eher eine schwache antiemetische Wirkung hat (Weimer et al, 2012).

Zudem gibt es Hinweise, dass eine Placebothherapie die Reiseübelkeit vermindern kann (siehe Kapitel 1.6). Weiterhin kann Übelkeit, wie nachfolgend beschrieben, wirksam durch die Stimulation von Akupunkturpunkten behandelt werden.

1.5.3.1 Stimulation von Akupunkturpunkten (Akupunktur, Akupressur und TENS)

Die Akupunktur ist ein Teilgebiet der traditionellen chinesischen Medizin. Dabei werden festgelegte Hautpunkte durch das Einstechen von dünnen Metallnadeln

stimuliert. Durch diese Behandlungsmethode kann bei verschiedenen Erkrankungen eine therapeutische Wirkung erzielt werden. (Bischko, 1994). Akupressur ist historisch der Vorläufer der Akupunktur mit dem Unterschied, dass keine Nadeln verwendet werden, sondern Druck auf die Punkte ausgeübt wird (Wagner, 2014).

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) ist ein neueres Verfahren, bei dem sensible und motorische Nerven durch die transkutane Applikation elektrischer Impulse stimuliert werden. Diese Methode spielt vor allem in der Schmerzbehandlung eine Rolle, kann aber auch zur Durchblutungsförderung, zur Wundheilung und auch bei weiteren Indikationen verwendet werden (Disselhoff, 2007). So wird das TENS Verfahren beispielsweise auch zur Stimulation von Akupunkturpunkten eingesetzt (Pfaff et al., 2011).

Es existieren verschiedene Akupunkturpunkte, welche besonders geeignet für die Behandlung von Übelkeit sind. Der wichtigste Punkt ‚P6‘ befindet sich am Handgelenk zwischen den Sehnen der Muskeln M. Flexor carpi radiales und M. palmaris longus. Es sind bereits verschiedene Armbänder im Handel, welche von den Patienten angewendet werden können, um diesen Akupunkturpunkt zu stimulieren. So wurde z.B. das sog. „Sea-Band“ als Therapie gegen Reisekrankheit entwickelt. An dem Band befindet sich ein kleiner Plastik Knopf, welcher auf den Punkt P6 drückt. Neben dieser Form der Akupressur kann man ein weiteres Band, das ReliefBand, erwerben, welches oberflächliche Stromimpulse zur Stimulation des Punkts P6 abgibt. (Streitberger et al., 2006)

Therapeutische Effekte einer Stimulation am Punkt P6 wurden bisher am häufigsten für die Prävention von postoperativer Übelkeit, Schwangerschaftsübelkeit und Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen nachgewiesen. Da Übelkeit ein sehr subjektives Gefühl ist und die Abgrenzung zwischen Akupunkturerfolg oder Placeboeffekt sehr schwierig ist, wurden Schein Verfahren als Kontrolle entwickelt. In den meisten Akupunktur Studien kommen dabei vor allem zwei Methoden zur Anwendung. Entweder werden richtige oder falsche Punkte mit nur sehr geringer Intensität punktiert, oder man benutzt eine nicht eingesetzte Nadel mit einer Teleskopfunktion bzw. eine Nadel in einer Kartusche, so dass der Patient nicht sehen kann, ob die Haut punktiert wird oder nicht. Weiterhin werden in Studien auch

Verfahren wie Schein Akupressur an falschen Punkten und Schein Laser oder Schein Elektrostimulationen an richtigen Punkten beschrieben. (Streitberger et al, 2006)

In einer Metaanalyse von 61 randomisierten, kontrollierten Studien zeigten sich Hinweise, dass Scheinakupunktur bei unterschiedlichen Symptomen durchschnittlich größere Effekte erzielte als pharmakologische oder andere physikalische Placebointerventionen (Linde et al, 2010).

Im Hinblick auf die Akupunkturbehandlung gegen Reiseübelkeit liegen nicht viele Studien vor. Bertolucci & DiDario (1995) konnten in einer kleinen Studie mit neun Probanden zeigen, dass ein ReliefBand am Punkt P6 die Symptome der Reisekrankheit auf dem offenen Meer wirksamer vermindern konnte als die Stimulation an einem falschen Punkt (Bertolucci & DiDario, 1995). In zwei experimentellen Studien konnte die Übelkeit sowie die irreguläre Magenaktivität durch Akupressur am Punkt P6 im Vergleich zur Scheinakupressur und Kontrollgruppen signifikant vermindert werden (Stern et al, 2001; Hu et al, 1995). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keine Wirkung von Elektrostimulation oder Akupressur auf Reiseübelkeit nachweisen (Miller & Muth, 2004; Warwick-Evans et al, 1991).

1.6 Placeboeffekte auf Übelkeit

Einer der ersten Forscher, die untersuchten, ob die Reiseübelkeit wirksam mit Placebothérapien behandelt werden kann, war Tyler im Jahr 1946. Bevor 563 Soldaten an einer Kampfübung auf einem Schiff teilnahmen, bekam ein Teil der Männer eine Placebopille mit der Information, dass diese gegen Reiseübelkeit helfen werde. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe wurden allerdings keine Unterschiede bezüglich der Stärke oder der Symptome der Reisekrankheit gefunden. Tyler konnte somit keinen Placeboeffekt auf Reiseübelkeit feststellen. (Tyler, 1946)

Im Gegensatz dazu konnten Eden & Zuk (1995) in einer kleinen Studie mit 25 Teilnehmern auf einem Schiff einen Placeboeffekt nachweisen. Den Probanden, welche zuvor keine Erfahrungen mit der Schiffsfahrt hatten, wurde durch einen erfahrenen Psychologen vermittelt, dass sie keine Übelkeit entwickeln würden. Tatsächlich zeigten

sie im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne Vorinformation weniger Symptome. Die positive Erwartungshaltung verringerte also die Übelkeit (Eden & Zuk, 1995).

Heute existieren einige Studien zu Placeboeffekten auf Übelkeit, welche ebenfalls zu uneinheitlichen Ergebnissen führten, wie Quinn & Colagiuri in einem aktuellen Review zusammenfassten (Quinn & Colagiuri, 2014). Auf die wichtigsten Studien wird im Folgenden eingegangen.

1.6.1 Klinische Studien

Die meisten klinischen Studien, welche sich mit Placeboeffekten auf Übelkeit beschäftigten, bezogen sich auf die Übelkeit, welche als Nebenwirkung einer Chemotherapie auftritt. Da gegensätzliche Ergebnisse gefunden wurden, führten Colagiuri & Zachariae 2010 eine Metaanalyse durch. Sie werteten 17 relevante Studien aus, welche über die Erwartungshaltung von Patienten, einem wichtigen Mechanismus von Placeboeffekten, berichten. Die Forschergruppe stellte fest, dass die Erwartungshaltung der Patienten grundsätzlich eine große Rolle spielt. Die Personen, welche bereits vor Beginn der Chemotherapie eine starke Übelkeit erwarteten, erlebten diese dann auch stärker. (Colagiuri & Zachariae, 2010)

Das konnten zum Beispiel auch Roscoe und Kollegen (2010) zeigen, als sie 194 Brustkrebspatientinnen zu ihren Erwartungen bezüglich der Chemotherapie assoziierten Übelkeit befragten. Die Frauen, welche „sehr wahrscheinlich“ eine hohe Übelkeit befürchteten, gaben fünfmal häufiger an, unter einer schweren Übelkeit zu leiden, als diejenigen, die eine hohe Übelkeit für „sehr unwahrscheinlich“ hielten (Roscoe et al, 2004). Dieselbe Forschergruppe testete, ob Manipulationen in Form von Informationen zur Wirksamkeit von Akupressurbändern die Effektivität der Behandlung der Chemotherapie assoziierten Übelkeit erhöhen können. Alle Patienten erhielten ein Akupressurband zur Stimulation von P 6 und eine Entspannungs- CD. Zusätzlich wurde einer Gruppe ein Informationsblatt mit neutraler, der anderen Gruppe ein Blatt mit erwartungssteigernder Information bezüglich der Wirksamkeit der Akupressurtherapie ausgehändigt. Wie erwartet, verbesserte die positive Erwartungshaltung den Therapieerfolg und die Patienten verspürten weniger Übelkeit. Außerdem konnte man

bei dieser Gruppe auch eine reduzierte Einnahme von antiemetischen Medikamenten beobachten. (Roscoe et al, 2010)

1.6.2 Experimentelle Studien

Die meisten experimentellen Studien beziehen sich auf die Reisekrankheit. Die Reiseübelkeit kann grundsätzlich durch zwei Methoden ausgelöst werden: Durch eine optokinetische Trommel oder durch einen Drehstuhl. Die Trommel ist ein Zylinder, worin der Proband platziert wird. Im Inneren dieses Zylinders befinden sich vertikal angeordnete schwarze und weiße Streifen. Durch die Drehung des Zylinders um den Probanden kann bei etwa 50% aller gesunden Erwachsenen Übelkeit ausgelöst werden (Stern, 2002).

Der Drehstuhl wurde erstmals von Probst beschrieben. Dabei sitzen die Probanden auf einem Stuhl, der in einer konstanten Geschwindigkeit um die vertikale Achse gedreht wird (Probst et al, 1993). Um Übelkeit zu induzieren sollen die Probanden dabei alle sechs Sekunden ihren Kopf nach oben und unten bewegen und die Augen geschlossen halten. Somit wird die Drehrichtung nicht mehr wahrgenommen. Dieses Vorgehen induziert eine Diskrepanz zwischen der wahren und wahrgenommenen Bewegung und löst bei vielen Menschen ein Übelkeitsgefühl aus (Klosterhalfen et al, 2000).

Wie bereits beschrieben sind Erwartung und Konditionierung zwei wichtige Mechanismen, um einen Placeboeffekt auszulösen. In der in Punkt 1.3.1 bereits beschriebenen Studie zeigten Klosterhalfen und Kollegen (2009) dass der Noceboeffekt auf Übelkeit bei Frauen eher durch Konditionierung und bei Männern eher durch eine positive Erwartungshaltung ausgelöst wird.

Williamson und Kollegen (2004) sowie Levine und Kollegen (2006) versuchten, durch die Manipulation der Erwartungshaltung die durch eine optokinetische Trommel ausgelöste Übelkeit zu reduzieren, erreichten damit jedoch gegenläufige Effekte. Bei Williamson und Kollegen (2004) wurden die Probanden angewiesen, Instruktionen zu lesen, welche entweder positive oder negative Erwartungen hinsichtlich der Schwere der Übelkeit auslösten. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Symptome von Reiseübelkeit zwischen den beiden Gruppen. Bei der Messung der Magenaktivität

konnte jedoch paradoxer Weise ein erhöhte abnorme Aktivität in der Gruppe beobachtet werden, welche durch die Instruktionen weniger Symptome entwickeln sollten (Williamson et al, 2004). Levine und Kollegen (2006) lösten negative und positive Erwartungen bezüglich Übelkeit durch verbale Hinweise in Kombination mit der Verabreichung einer Placebopille aus. Die Probanden, bei der die Placebopille die Übelkeit verschlechtern sollte, zeigten überraschender Weise weniger Symptome von Übelkeit sowie eine geringere irreguläre Magenaktivierung als die Gruppe, bei denen die Übelkeit vermieden werden sollte (Levine et al, 2006).

Eine Studie, welche die Mechanismen Erwartung und Konditionierung kombinierte, konnte jedoch überzeugende Hinweise dafür finden, dass auch eine Placebothherapie Übelkeit vermindern kann. Die Probanden dieser Studie wurden an drei Tagen in einem Drehstuhl rotiert: Am Tag 1 mit hoher Geschwindigkeit, am Tag 2 mit reduzierter Geschwindigkeit ohne Wissen der Probanden. Die Versuchsgruppe erhielt dabei Zitronenwasser mit der Information, dass es antiemetisch wirksam sei, die Kontrollgruppe bekam nur Wasser ohne Information. Am Tag 3 erhielten beide Gruppen dieselben Getränke wieder, wurden aber erneut mit hoher Geschwindigkeit rotiert. Es zeigte sich, dass die Probanden der Versuchsgruppe am Tag 2 bereits signifikant weniger Symptome entwickelt hatten als die Probanden der Kontrollgruppe. Am Tag 3 zeigten die Probanden, welche mit dem Zitronenwasser konditioniert worden waren, wieder signifikant geringere subjektive Symptome sowie eine signifikante erhöhte Rotationstoleranz, was auf einen Placeboeffekt durch Erwartung und Konditionierung hinweist. Gruppenunterschiede im EGG, dass vor und nach der Rotation abgeleitet wurde, konnten nicht festgestellt werden. Horing und Kollegen konnten somit zeigen, dass es möglich ist Placeboeffekte auf Übelkeit, durch Erwartung in Kombination mit Konditionierung, auszulösen. (Horing et al, 2013)

Wie bereits beschrieben, konnte die Reiseübelkeit bei Frauen in bisherigen Studien nur reduziert werden, wenn die Placebobehandlung durch Konditionierung verstärkt wurde (Klosterhalfen et al, 2009; Weimer et al, 2012). In einer aktuellen Pilotstudie konnten Müller und Kollegen (2016) jedoch überzeugende Hinweise finden, dass Reiseübelkeit bei Frauen auch durch eine Placebobehandlung mit gleichzeitiger Erwartungsmanipulation vermindert werden kann. Die Übelkeit wurde durch einen optokinetischen Reiz ausgelöst. Zwanzig Frauen durchliefen an zwei unterschiedlichen Tagen jeweils eine Kontrollmessung ohne Therapie und eine Messung bei der eine

Placebobehandlung in Form einer Scheinakupunktur mit taktiler Stimulation durchgeführt wurde. Kurz vor der Placebobehandlung wurden die Probanden über den schützenden Effekt der Behandlung informiert und somit eine positive Erwartungshaltung induziert. Es zeigte sich, dass die Übelkeit am Testtag im Vergleich zum Kontrolltag signifikant vermindert werden konnte. Zudem reduzierten sich die Symptome von Nausea sowie die erwartete Übelkeit der Probandinnen. Obwohl die Anzahl der Probandinnen relativ gering war, zeigt diese Studie, dass bei Frauen durch eine positive Erwartungshaltung in Kombination mit einer Scheinakupunktur ein deutlicher Placeboeffekt ausgelöst werden konnte. (Müller et al, 2016)

2. Zielsetzung dieser Studie

Es gibt bereits mehrere Studien, die Placeboeffekte auf Übelkeit untersuchten. In einigen dieser Studien wurden Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Placeboantwort gefunden. Auch mehren sich Hinweise aus der Schmerzforschung, dass sich die physiologischen Mechanismen der Placeboanalgesie zwischen Männern und Frauen unterscheiden. Viele Studien aus dem Bereich der Placeboforschung lassen jedoch keine Schlüsse bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede zu, da entweder nur Männer oder nur Frauen untersucht wurden, oder bei der Randomisierung keine Stratifizierung nach Geschlecht vorgenommen wurde.

Gegenstand dieser Arbeit ist es, die erwartungsinduzierte Placeboantwort auf Übelkeit und deren peripherphysiologische Korrelate hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede zu untersuchen. Die Arbeit ist Teil eines größeren Studienprojekts zu den psychologischen und biologischen Mechanismen der Placeboantwort auf Übelkeit. Im Rahmen der Randomisierung wurde hierbei nach Geschlecht stratifiziert, d. h. den verschiedenen Untersuchungsgruppen wurde jeweils dieselbe Anzahl an Männern und Frauen zugeteilt. Somit war die Voraussetzung für eine Untersuchung möglicher Geschlechtsunterschiede in der Placeboantwort auf Übelkeit gegeben.

Aufbauend auf den Ergebnissen bisheriger Studien kann vermutet werden, dass geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der psychologischen und physiologischen Reaktionen auf eine Placebobehandlung bei Übelkeit bestehen. So liegen dieser Arbeit folgende Hypothesen zugrunde:

- 1) Der erwartungsinduzierte Placeboeffekt auf Übelkeit ist bei Männern größer als bei Frauen, d. h. Männer entwickeln nach einer Placebointervention weniger Symptome von Übelkeit als Frauen.
- 2) Der erwartungsinduzierte Placeboeffekt auf die autonomen Korrelate von Übelkeit sind bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern, d. h. Frauen reagieren physiologisch stärker auf die Placebointervention als Männer.

3. Material und Methodik

3.1 Genehmigung der Studie

Das Protokoll dieser Studie wurde der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) vorgelegt. Diese erhob nach Prüfung keine Einwände gegen das Forschungsvorhaben.

3.2 Studienpopulation

Die Studie wurde am Institut für Medizinische Psychologie der LMU in München durchgeführt und wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (ME 3675/1-1). Die Anwerbung der Teilnehmer geschah durch Aushänge an unterschiedlichen Informationstafeln an den verschiedenen Universitäten in München, durch den E-mail Verteiler der Pressestelle der LMU sowie durch Werbung auf der Internetseite des Instituts für Medizinische Psychologie der LMU. Als Voraussetzung für eine Teilnahme mussten die Probanden zu Reisekrankheit neigen und folgende Einschlusskriterien erfüllen bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllen:

3.2.1 Einschlusskriterien

- gesunde weibliche und männliche Probanden
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- schriftliche Einverständniserklärung

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahren oder > 50 Jahren
- Body Mass Index (BMI) < 18 oder >25
- Schwangerschaft oder Stillzeit

- implantierte Geräte (z.B. Herzschrittmacher oder Insulinpumpen) oder Metallimplantate
- Unfähigkeit, spezifischen Instruktionen zu folgen
- Alkohol oder Drogen Missbrauch
- Erkrankungen des Innenohrs in der Anamnese (z.B. Morbus Menière, akuter Hörverlust)
- Blutgerinnungsstörungen oder Neigung zu thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese
- neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese
- jede Form von chronischen somatischen oder psychiatrischen Erkrankungen, besonders Hautkrankheiten, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie, Krebserkrankungen
- regelmäßige Medikamenteneinnahme mit Ausnahme von hormonellen Verhütungsmitteln, Schilddrüsenmedikamenten, Allergiemedikamenten
- chirurgische Eingriffe in den letzten vier Wochen
- akute Erkrankungen (z.B. Grippe, Bronchitis)
- vorherige Teilnahme an einem Placebo oder Nocebo Experiment
- Angst- oder Depressions-Werte über den klinisch relevanten Grenzwerten, nach Beurteilung mit dem „Hospital Anxiety and Depression Scale“ Fragebogen (HADS) (Herrmann-Lingen et al, 2005; siehe Kapitel 3.4.3)
- Reiseübelkeitswert < 80 (nach Beurteilung anhand des „Motion Sickness Susceptibility“ Fragebogens (MSSQ)) (Golding, 1998; siehe Kapitel 3.4.3)
- Bericht von weniger als moderater Übelkeit (<5 auf der numerischen Rating Skala (NRS)) beim Vortest (siehe Kapitel 3.4.1)
- Fehlen der schriftlichen Einverständniserklärung

3.3 Versuchsprotokoll und Verfahrensweise

3.3.1 Studiendesign

Hundert Probanden durchliefen an zwei unterschiedlichen Tagen jeweils eine Kontrollmessung ohne Therapie (Tag 1, Kontrollmessung) und eine Messung, bei der sie durch Zufall einer von vier unterschiedlichen Gruppen zugeteilt wurden (Tag 2,

Testmessung). An diesem Testtag erhielten sie entweder eine Placebobehandlung in Form einer Scheinakupunktur mit oder ohne taktiler Stimulation (2 Placebogruppen, je n=30, darin jeweils 15 Frauen und 15 Männer), oder keine Behandlung (Kontrollgruppe, n=30 mit 15 Frauen und 15 Männern). Zur Verblindung erhielten zusätzlich 10 Probanden (5 Frauen und 5 Männer) eine Verumtherapie in Form von einer echten Akupunkturstimulation. (Abb. 1)

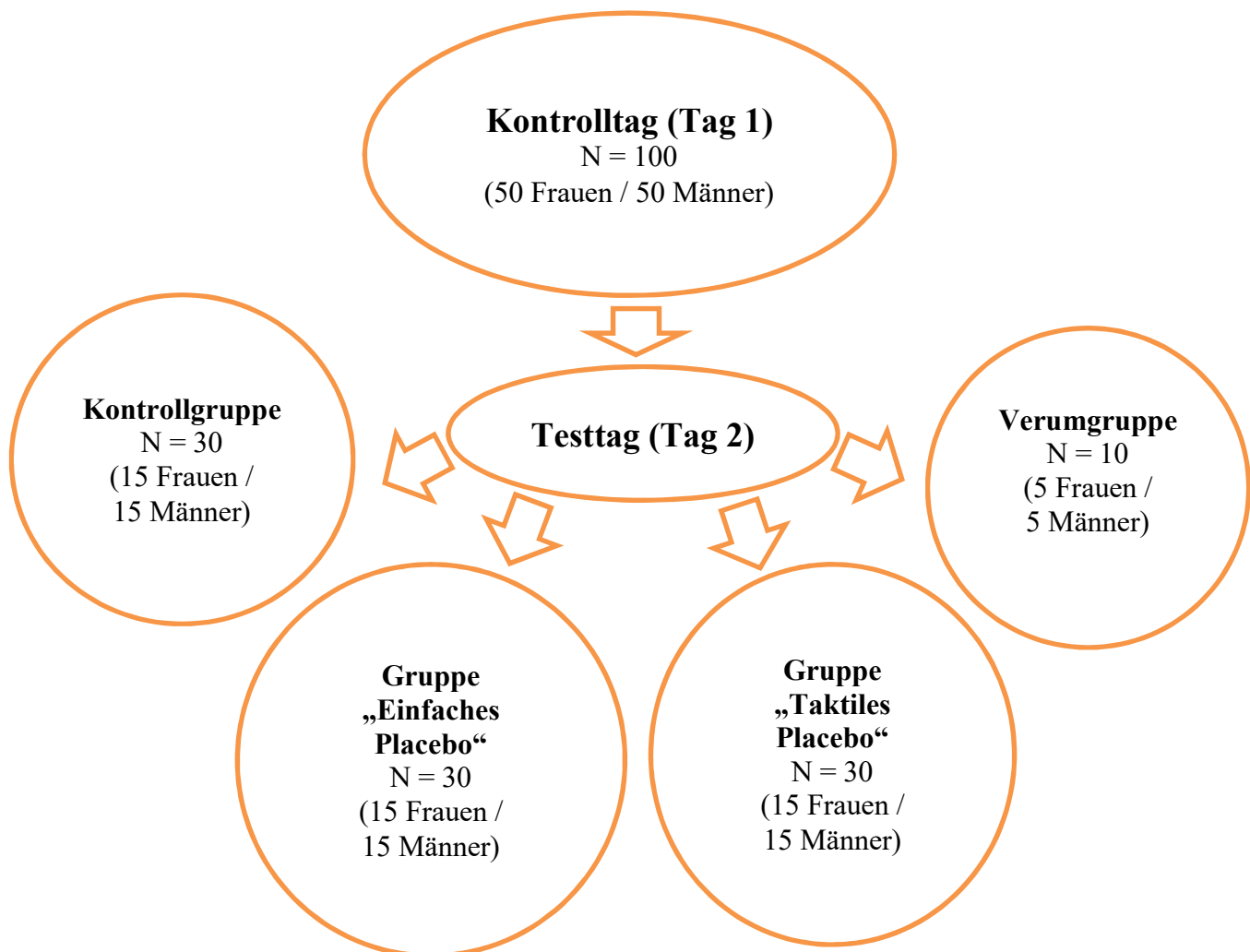


Abbildung 1: Studiendesign

3.3.2 Vorauswahl

Zu Beginn wurden interessierte Personen gebeten, den MSSQ Fragebogen (Golding, 1998; siehe Kapitel 3.4.3) auszufüllen. Bei einer Punktzahl von mindestens 80 Punkten wurden telefonisch die Ausschlusskriterien abgefragt und die in Frage kommenden

Teilnehmer zu einem Vortest ans Institut für Medizinische Psychologie eingeladen. Nachdem die Probanden die Einverständniserklärung unterzeichnet sowie den HADS Fragebogen (Herrmann-Lingen et al, 2005; siehe Kapitel 3.4.3) und einen Gesundheitsfragebogen (siehe Kapitel 3.4.3) ausgefüllt hatten, wurde ihnen für maximal 20 Minuten ein übelkeitsauslösender Stimulus vorgespielt. Sie wurden dabei jede Minute aufgefordert, die Übelkeit auf einer numerischen Ratingskala (NRS) (siehe Kapitel 3.4.1) zu bewerten. Wenn die Teilnehmer die Übelkeit über drei Minuten als mindestens moderat (≥ 5 auf der NRS) bewerteten, wurde der Stimulus angehalten, und die Probanden wurden zum Hauptversuch eingeladen. Andernfalls konnten die Probanden nicht am Hauptversuch teilnehmen.

3.3.3 Ablauf des Hauptversuchs

Die zwei Testsitzungen (Kontrollmessung und Testmessung) wurden an zwei unterschiedlichen Tagen nachmittags zwischen 14 und 19 Uhr durchgeführt. Um mögliche äußere Einflüsse zu minimieren, wurden beiden Messungen innerhalb von 21 Tagen durchgeführt. Die Probanden wurden jeweils um die gleiche Uhrzeit einbestellt, um zirkadiane Einflüsse zu vermindern. Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten, drei Stunden vor dem Experiment keine Nahrung und keine Getränke mit Ausnahme von Wasser zu konsumieren.

Neben dem Versuchsleiter wurde das Experiment von einer studentischen Hilfskraft betreut, welche die Speichel- und Blutproben abnahm und für die korrekte Durchführung der (Placebo-) TENS Behandlungen verantwortlich war.

Zu Beginn wurden die Studienteilnehmer aufgefordert, einige psychologische Fragebögen (siehe Kapitel 3.4.3) auszufüllen, um mögliche psychologische Einflüsse auf die Placeboantwort beurteilen zu können. Im Anschluss wurden die Probanden in den Versuchsraum gebeten. Dort wurden die Elektroden für die Messung der elektrischen Gehirnaktivität, der Herzfrequenz und der Magenaktivität befestigt und ein Atem Gurt zur Messung der Atemfrequenz angelegt. Außerdem wurde ein peripherer venöser Zugang für die Blutabnahmen gelegt.

Am ersten Tag, dem Kontrolltag, bekamen die Versuchsteilnehmer keine Behandlung gegen Übelkeit. Der Tag diente dazu, die natürliche Reaktion auf den Übelkeitsreiz zu messen. Nach einer 20-minütigen Basismessung wurde für weitere 20 Minuten der Übelkeitsstimulus gezeigt. Im Anschluss erfolgte eine 15-minütige Erholungsphase.

Am zweiten Tag wurden die Probanden nach einer 10-minütigen Ruhemessung in eine von vier verschiedenen Gruppen randomisiert. Sie erhielten entweder eine Placebobehandlung in Form einer Scheinakupunktur mit taktiler Stimulation („Taktiler Placebo“) bzw. ohne taktiler Stimulation („Einfaches Placebo“), oder eine Verumtherapie (siehe Kapitel 3.3.3.3) verabreicht, oder sie bekamen keine Behandlung (Kontrollgruppe).

Bei den Probanden in den Behandlungsgruppen wurde vor der Behandlung eine standardisierte Erwartungsmanipulation vollzogen (siehe Kapitel 3.3.3.2). Im Anschluss wurde die Behandlung für 20 Minuten durchgeführt. Nach 10 Minuten Behandlung wurde der Übelkeitsstimulus für 20 Minuten gezeigt. Der Stimulus konnte vorzeitig gestoppt werden, wenn die Teilnehmer zu starke Übelkeit (9 oder 10 auf der NRS) äußerten bzw. die Probanden es wünschten. Am Ende des Experiments erfolgte auch am zweiten Tag eine 15 minütige Erholungsphase.

Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten keine Behandlung, sondern durchliefen den gleichen Ablauf wie am ersten Tag. Diese Gruppe diente dazu, Gewöhnungseffekte zu erfassen, um diese vom Placeboeffekt abzugrenzen.

An beiden Tagen erfolgte eine kontinuierliche Messung der Herzfrequenz, der Atemfrequenz, der Magenaktivität sowie der elektrischen Gehirnaktivität. Zusätzlich sollten die Probanden nach der ersten Ruhemessung jede Minute das Gefühl von Eigenbewegung, den Schwindel und die empfundene Übelkeit anhand einer NRS (siehe Kapitel 3.4.1) bewerten. Weiterhin wurde wiederholt nach Symptomen der Reisekrankheit („Simulator Sickness“ Fragebogen (SSQ) siehe Kapitel 3.4.3), der aktuellen Anspannung sowie der erwarteten maximalen Übelkeit gefragt. Am Ende des 2. Tags sollten die Teilnehmer außerdem die Symptome (Eigenbewegung, Schwindel, Übelkeit) der Messung mit den Symptomen vom Tag 1 vergleichen. Die Teilnehmer der Placebogruppen sollten zusätzlich einschätzen, ob sie eine wahre Therapie oder eine Placebobehandlung erhalten hatten, und wie sicher sie sich mit dieser Aussage waren.

Außerdem wurden die Probanden gebeten, die Effektivität der Behandlung einzuschätzen.

Messperiode	Messung	Aktuelle Anspannung, erwartete Übelkeit, SSQ, Blutprobe, Speichelproben (Messung jeweils am Ende der Zeitperiode)	Bewertungen (Gefühl der Eigenbewegung, Schwindel, Übelkeit)	EKG, EGG, AF, EEG
	Vorbereitung	<i>X</i>	<i>einmalig am Ende</i>	<i>kontinuierlich</i> ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
Messperiode 1 10 min	Ruhemessung	<i>X</i>	<i>einmalig am Ende</i>	
Erwartungsmanipulation				
Messperiode 2 10 min	Behandlung	<i>X</i>	<i>jede Minute</i> ↓	
Messperiode 3 10 min	Behandlung + Übelkeitstimulus	<i>X</i>	↓ ↓	
Messperiode 4 10 min	Übelkeitstimulus	<i>X</i>	↓ ↓	
Messperiode 5 15 min	Ruhemessung	<i>X</i>	↓ ↓	

Abbildung 2: Zeitplan für den Testtag (Tag 2): SSQ = „Simulator Sickness

Questionnaire“; EKG = Elektrokardiographie; EGG = Elektrogastrographie; AF =

Atemfrequenz; EEG = Elektroenzephalographie

3.3.3.1 Übelkeitsinduktion

Zur Auslösung von Übelkeit wurde ein zylinderförmiger Schirm vor die Probanden geschoben. Der Abstand zwischen Augen und Schirm betrug etwa 30 cm. Auf diesem Schirm wurden mit Hilfe eines Projektors vertikale schwarze und weiße Streifen projiziert, welche sich in einer gleichmäßigen Geschwindigkeit horizontal von links nach rechts bewegten. Diese Art von Stimulation wurde schon in anderen Studien erfolgreich verwendet, um illusorische Eigenbewegung (Vektion) und somit Übelkeit auszulösen (Kennedy et al, 2010). Die Probanden sollten während des Vektionsreizes nach vorne auf den Schirm blicken, ohne einen spezifischen Punkt zu fixieren. Wenn der Übelkeitswert nach fünf Minuten weniger als 5 auf der NRS bewertet wurde, wurden die Streifen für drei Sekunden pausiert und dieses Vorgehen alle fünf Minuten wiederholt, um das Gefühl der Eigenbewegung und damit der Übelkeit zu steigern. Die Pausen wurden im Versuchsprotokoll notiert und am zweiten Versuchstag genauso durchgeführt.

3.3.3.2 Beeinflussung der Erwartungshaltung

Am zweiten Testtag wurden die Probanden, die nach der Ruhemessung einer der beiden Placebogruppen oder der Verumgruppe zugeteilt wurden, informiert, dass sie nun entweder eine echte Therapie oder eine Placebobehandlung erhalten würden. Zusätzlich wurde ihnen durch den Versuchsleiter mitgeteilt, dass die Therapie mit dem TENS Gerät erfolgt und entweder ein echter oder eine falscher Akupunktur Punkt stimuliert würde. Die Teilnehmer wurden über den schützenden Effekt der Akupunkturpunktstimulation hinsichtlich Übelkeit und pathologischer Magenaktivität aufgeklärt und dass dieser Effekt am stärksten sei, wenn mit der Stimulation des Akupunkturpunkts schon vor der Auslösung der Übelkeit begonnen würde. Während und nach der Behandlung sollte die Übelkeit dabei deutlich geringer sein, als ohne Behandlung. Durch den Placeboeffekt wäre auch bei einer Placebobehandlung mit einer Besserung zu rechnen.

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden informiert, dass sie keine Therapie erhalten würden, sondern dass bei ihnen die natürliche Reaktion auf Übelkeit gemessen würde.

3.3.3.3 Placebo und Verumbehandlung

Die Placebobehandlung wurde mit Hilfe eines TENS Geräts (Digital EMS/TENS unit SEM 42, Sanitas, Uttenweiler, Deutschland) durchgeführt. Zwei EKG Elektroden wurden direkt proximal und distal eines Kontrollpunkts am Unterarm befestigt, von dem bei einer Stimulation, basierend auf die Lehre der traditionellen chinesischen Medizin, keine spezifische Wirkung ausgeht (Witt et al, 2012). Dieser Kontrollpunkt befindet sich an der radialen Seite des Unterarms. Zur genauen Bestimmung müssen zunächst die Punkte des Herzmeridians He 3 (in der Ellenbogenfalte) und He 7 (am Handgelenk) lokalisiert werden. Auf dem proximalen Drittel der Verbindungslinien zwischen den Punkten He 3 und He 7 und eine Daumenbreite lateral befindet sich dieser validierte Kontrollpunkt. Die zwei Elektroden wurden an beiden Armen jeweils oberhalb und unterhalb des Punktes angebracht. Bei den Probanden, welche die taktile Placebobehandlung bekamen, wurde mit dem Massageprogramm des Geräts ein spürbarer, aber nicht schmerzhafter, oberflächlicher elektrischer Reiz ausgelöst. Bei Versuchsteilnehmern, welche die einfache Placebobehandlung erhielten, wurden nur die Elektroden aufgeklebt und diese mit dem TENS Gerät verbunden. Es wurde aber nicht angeschaltet und die Probanden erhielten somit keinen taktilen Stimulus. Da beide Placebobehandlungen hinsichtlich der behavioralen und physiologischen Placeboeffekte äquivalent waren wurden die zwei Placebogruppen für die vorliegende Arbeit gepoolt.

Ein kleiner Teil der Probanden erhielt die Verumtherapie in Form einer echten Akupunkturpunktstimulation am Punkt P6, welcher nachweislich einen schützenden Effekt auf Übelkeit ausübt (Hu et al, 1995; Stern et al, 2001). Dieser Akupunkturpunkt befindet sich auf der Vorderseite des Unterarms am Handgelenk zwischen den Sehnen der Muskeln M. Flexor carpi radiales und M. palmaris longus. Die TENS-Stimulation wurde mit Hilfe von zwei Einmalelektroden am Akupunkturpunkt durchgeführt, wobei diesmal zur Reizung das echte TENS Programm verwendet wurde (Arnberger et al, 2007). Die Verumgruppe wurde aus ethischen Gründen eingeschlossen, um die Studienteilnehmer wahrheitsgemäß darüber informieren zu können, dass sie entweder eine echte oder eine Placebobehandlung gegen Übelkeit erhalten würden. Die Daten der Verumgruppe gingen nicht in die Auswertung ein.

3.3.3.4 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung wurde mit Hilfe elektronisch generierter Zufallszahlen von einer Person durchgeführt, welche am Experiment nicht direkt beteiligt war. Die Gruppenzuteilung erfolgte am zweiten Versuchstag mit Hilfe eines undurchsichtigen Briefumschlags, der mit der Nummer des jeweiligen Probanden beschriftet war. Nach der Ruhemessung am zweiten Testtag wurde dieser Umschlag von der Hilfskraft geöffnet. Die Hilfskraft teilte dem Versuchsleiter mündlich mit, ob der Proband eine Therapie bekommen sollte oder zur Kontrollgruppe gehörte. Die genaue Art der Therapie wurde ihm dabei nicht mitgeteilt. Entsprechend der Gruppenzugehörigkeit brachte die Hilfskraft hinter dem Schirm die Elektroden an und bediente das Gerät. Durch den Schirm konnte die Versuchsleitung nicht sehen, welche Therapie durchgeführt wurde, so dass sie bezüglich der Art der Therapie verblindet war. Die standardisierten Instruktionen wurden von der Versuchsleitung erteilt.

3.4 Zielparameter

3.4.1 Ratingskalen

Übelkeit

Zum Erfassen von Übelkeit wurden die Probanden wiederholt gebeten, ihre Übelkeit auf einer numerischen Ratingskala (NRS 0 – 10; 0 = keine Übelkeit, 10 = maximal vorstellbare Übelkeit) einzuschätzen. Die Zeitpunkte der Bewertung sind in der Abbildung 2 zusammengefasst. Zur Auswertung dieser Ratingskalen wurden ggf. Mittelwerte der einzelnen Messperioden gebildet.

„Simulator Sickness Questionnaire“ (SSQ)

Der „Simulator Sickness“ Fragebogen besteht aus acht Symptomen, welche im Zusammenhang mit Reiseübelkeit auftreten können: Allgemeines Unbehagen / Unwohlsein, Ermüdung, Kopfschmerzen, erhöhte Speichelbildung, Schwitzen, Übelkeit / Erbrechen, Schwindel, Magenbeschwerden. Diese sollen auf einer Skala von 0 – 3 (0 = gar nicht, 1 = leicht, 2 = mittelmäßig, 3 = stark) bewertet werden. Aus diesen Bewertungen setzt sich das Ergebnis, der SSQ- Score, zusammen.

3.4.2 Psychophysiologische Zielparameter

Die psychophysiologischen Zielparameter wurden an beiden Tagen während aller Messperioden kontinuierlich aufgezeichnet (s. Abb. 2). Um eine optimale Qualität der Messung zu erreichen und Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Probanden gebeten, sich bequem auf einen Sessel zu setzen und Bewegungen, Sprechen oder tiefes Atmen während der Datenaufzeichnung zu vermeiden. Das Elektrokardiogramm, die Atembewegung sowie die Magenaktivität wurden kontinuierlich mit einem Biopac MP 150 Verstärkersystem (BIOPAC Systems, Inc. 42 Aero Camino, Goleta, CA 93117 United States of America) und der Software AcqKnowledge 4.1 aufgezeichnet.

Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität

Die Messung der Herzfrequenz erfolgte durch die Befestigung von drei Ag/AgCl-Elektroden (Cleartrace, Conmed, Utica, NY, USA), gemäß der bipolaren Extremitätenableitung nach Einthoven, an den Armen, bzw. am Bein des Probanden. Die Elektroden wurden mit dem ECG100C-Modul eines Biopac Verstärkersystems verbunden. Das eingehende EKG-Signal wurde mit einem analogen Highpass bei 0,5 Hz gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz digitalisiert. Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe der Software AcqKnowledge 4.1 (Biopac Systems, Inc.) aus den EKG-Daten extrahiert und vor der Auswertung logarithmiert, um Normalverteilung zu erzielen.

Für die Auswertung der Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV) wurden die Änderungen von Messperiode 1 zur Messperiode 4 bestimmt. Der prozentuale Anteil der HF-HRV an der Gesamtvariabilität der Herzfrequenz wurde mit Hilfe des Programms Kubios HRV Version 2.2 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, University of Eastern Finland) berechnet. Die Rohdaten der Herzfrequenzvariabilität wurden vor der Auswertung wurzeltransformiert, um Normalverteilung zu erreichen.

Atemfrequenz

Für die Messung der Atemfrequenz wurde ein längenverstellbarer, elastischer Atemgurt mit Spannungsfühler (TSD201, BIOPAC Systems, Inc., Goleta, CA, USA) um den Brustkorb etwa zwei fingerbreit oberhalb des Xiphoids vom Probanden befestigt und

mit dem RSP 100C Modul des Biopac Verstärkersystems verbunden. Das eingehende Atemsignal wurde mit einem analogen Lowpass bei 10 Hz gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert. Die Atembewegungen wurden zur Kontrolle für das Elektrogastrogramm und die Herzfrequenzvariabilität aufgezeichnet und gingen nicht in die Auswertung ein.

Magenaktivität

Die myoelektrische Aktivität des Magens wurde bipolar mittels einer Oberflächen-Elektrogastrographie abgeleitet. Dafür wurden zwei Ag/AgCl-Elektroden (Cleartrace, Conmed, Utica, NY, USA) an zwei Standardpunkten (Parkmann et al, 2003) befestigt. Die erste Elektrode wurde mittig am Abdomen zwischen Bauchnabel und Xiphoidbasis positioniert, die zweite Elektrode fünf cm links und 30 ° kranial davon, aber mindestens zwei cm unter dem Rippenbogen. Eine dritte Erdungselektrode wurde nicht benötigt, da die Erdung bereits durch das EKG erfolgte. Um den Hautwiderstand zu verringern, wurde die rasierte Haut vorher mit einer Elektrodenleitpaste (Nuprep, Weaver & Co., Aurora, CO, USA) präpariert. Die Elektroden wurden mit dem EGG 100C-Moduls des Biopac-Verstärkersystems verbunden. Das eingehende Signal wurde mit einem analogen Bandpass, bestehend aus einem Lowpass bei 1 Hz und einem Highpass bei 5 mHz, gefiltert und mit einer Abtastfrequenz von 15,625 Hz digitalisiert.

Aus den Rohdaten wurde mit Hilfe von Spektralanalysen die sog. „Normo-to-Tachy-Ratio“ berechnet. Hierfür wurden mit Hilfe von Matlab (Version R2013a) aus artefaktfreien 5-Minutenabschnitten am Ende der Messperioden jeweils drei aufeinanderfolgende Abschnitte von je drei Minuten Dauer in Abständen von je einer Minute exzerpiert, mit einem Hanning-Fenster gewichtet und Fourier-transformiert. Für jedes Spektrum wurde das Verhältnis aus der spektralen Power im normogastrischen Bereich (2,5 bis 3,5 Zyklen pro Minute) und der spektralen Power im tachygastrischen Bereich (3,75 bis 9,75 Zyklen pro Minute) gebildet. Diese sog. „Normo-to-Tachy Ratio“ nimmt mit zunehmender Reiseübelkeit ab (Stern et al, 1985). Für jede Periode wurden die Normo-to-Tachy Ratios aus den drei aufeinanderfolgenden Spektren gemittelt. Für die statistische Analyse wurden logarithmierte Werte verwendet.

Speichelproben

Um die humoralen Antworten der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenachse und die Reaktion des sympathischen Nervensystems zu erfassen, wurden an sechs Zeitpunkten (siehe Abbildung 2) Speichelproben genommen, um die Konzentration von Cortisol und alpha-Amylase zu bestimmen. Für die Proben wurden Sarstedt-Salivetten verwendet, auf denen der Proband zwei Minuten kauen sollte. Die Speichelproben wurden zentrifugiert und der Speichel bei -20° Celsius eingefroren. Die Auswertung der Konzentrationen von alpha-Amylase im Speichel ist nicht Teil dieser Arbeit. Die Konzentrationsbestimmung von Cortisol erfolgte am Institut für Medizinische Psychologie nach Protokoll mit dem Assay Kit der Firma IBL International GMBH (Herstellernummer: RE52611). Die Cortisol Rohdaten wurden vor der Auswertung logarithmiert, um Normalverteilung zu erreichen.

Blutproben

Um die Rolle von Ghrelin, einem Peptidhormon, und dessen Auswirkung im Zusammenhang mit der Erwartungsmanipulation zu untersuchen, wurde an sechs verschiedenen Zeitpunkten (siehe Abbildung 2) 2,7 ml Blut abgenommen. Hierfür wurde in der Vorbereitungsphase ein peripher venöser Katheter in eine Vene in der Ellenbeuge oder am Unterarm gelegt, woraus die Blutproben abgenommen werden konnten. Vor der Blutabnahme wurde eine Lösung mit einem Proteinstabilisator in autoklaviertem Wasser hergestellt. Der Stabilisator enthielt den wasserlöslichen Serinproteaseinhibitor 4-2-Aminoethylbenzensulfonylfluorid (AEBSF) in einer Konzentration von 4 Mm (Blatnik & Soderstrom, 2011). In jedes Ethylendiamintetraessigsäure - (EDTA)-Röhrchen wurden vorab 0,054 ml der AEBSF-Lösung gespritzt. Sofort nach der Blutentnahme wurden die Röhrchen gekühlt und innerhalb einer Stunde bei -70°Celsius eingefroren. Die Analyse der Ghrelinkonzentrationen im Plasma erfolgte am Institut für Medizinische Psychologie nach Protokoll mit dem Assay Kit der Firma Merck Chemicals GmbH (Ghrelin (Total), Herstellernummer: EZGRT-89BK). Die Ghrelin Rohdaten wurden vor der statistischen Analyse mit der Quantilmethode in eine Normalverteilung überführt (Templeton, 2011).

3.4.3 Fragebögen

Die Probanden, welche nach der Vorauswahl für den Hauptversuch in Frage kamen, wurden gebeten, folgende Fragebögen auszufüllen: „Temperament and Character Inventory“ (TCI), „International Physical Activity Questionnaire“ (IPAQ), „Munich Chronotype Questionnaire“ (MCTQ), BIS/BAS.

Am Kontrolltag (Tag 1) wurden folgende Fragebögen ausgefüllt: Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage (FAL), „State- Trait- Angstinventar“ (STAI), „Positive and Negative Effect Schedule“ (PANAS), „Profile of Mood States“ (POMS), „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ), Zeitwahrnehmungsskala

Am Testtag (Tag 2) sollten nachfolgende Fragebögen ausgefüllt werden: Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage (FAL), „State- Trait- Angstinventar“ (STAI), „Positive and Negative Effect Schedule“ (PANAS), „Profile of Mood States“ (POMS), Freiburger Fragebogen zur Achtsamkeit (FFA), Die Soziale Erwünschtheitsskala-17 (SES-17), Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE), deutsche Version des Life-Orientation-Test (LOT-R), „Toronto- Alexithymie- Skala“ (TAS), „Pretreatment Experiences“, Zeitwahrnehmungsskala

„Motion Susceptibility Questionnaire“ (MSSQ)

Der MSSQ wurde entwickelt, um herauszufinden, wie anfällig Menschen für Reiseübelkeit sind und welche Art von Bewegung dieses Unwohlsein hervorruft. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil bezieht sich auf die Erfahrungen mit Fortbewegung und Bewegungskrankheit, welche in der Kindheit, bis zu einem Alter von 12 Jahren, gemacht wurden. Der zweite Teil besteht aus den gleichen Fragen, bezieht sich aber auf die Erfahrungen der letzten 10 Jahre. Der MSSQ wurde erstmals von Reason & Brand (1975) entwickelt und von Golding (1998) revidiert.

Gesundheitsfragebogen

Der selbsterstellte Fragebogen zum Gesundheitszustand diente zur Erfassung von chronischen und akuten Erkrankungen sowie zur Erhebung sonstiger Ausschlusskriterien (siehe 3.2.2).

„Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS)

Der HADS ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angstsymptomen sowie von Depressionssymptomen (Herrmann-Lingen et al, 2005). Er wird als Screening Verfahren in der somatischen Medizin verwendet. Der Fragebogen beinhaltet 14 Fragen mit vierstufigen Antwortmöglichkeiten, wobei sich je 7 Fragen auf Angst und Depression beziehen und sich thematisch abwechseln. Die Angstsкала erfasst vorwiegend die generalisierte Angstsymptomatik sowie das Auftreten von Panikattacken. Die Depressionsskala erfragt vorrangig Aspekte von Anhedonie (die Unfähigkeit, Freude und Lust zu Empfinden) und Interessenverlust. Jeder Antwortmöglichkeit werden bestimmte Punktwerte von 0-3 zugeordnet. Durch die Addition aller Einzelurteile ergibt sich das Ergebnis. Werte von 0-7 werden als unauffällig, von 8-10 als suspekt und >10 als auffällig interpretiert. Die englische Version verfassten Zigmond & Snaith im Jahr 1983. 1995 veröffentlichten Herrmann, Buss & Snaith die deutsche Fassung (HADS-D). (Hoyer & Markgraf, 2013)

„State- Trait- Angstinventar“ (STAI)

Dem „State- Trait- Angstinventar“ Fragebogen (STAI) liegt das gleichnamige Angstmodell von Spielberger et al (1970) zugrunde. Hierbei versteht man Angst als unangenehme, erlebte Emotion bei der Anspannung, Nervosität, innere Unruhe und Besorgtheit wesentliche Merkmale darstellen. Es gibt zwei Formen bei denen entweder die aktuellen Angstzustände („State- Angst“) oder die habituelle bzw. allgemeinen Aspekte der Angst („Trait-Angst“) gemessen werden kann. Der Fragebogen besteht aus 20 Feststellungen, welche auf einer vierstufigen Ratingskala eingeschätzt werden sollen. Die deutsche Version wurde 1981 von Laux et al verfasst. (Hoyer & Markgraf, 2013)

„Profile of Mood States“ (POMS)

Der „Profile of Mood States Fragebogen“ wird sowohl bei klinischen Fragestellungen als auch in der Forschung oft zur Erfassung der Befindlichkeit verwendet. Die originale lange Version verfassten McNair et al 1971, eine deutsche kürzere Version, die aktuelle Stimmungsskala (AST), entwickelte Dalbert im Jahr 1992. Der Fragebogen besteht aus 19 Items (Adjektiven), welche 5 Skalen bilden: Trauer (3 Items), Hoffnungslosigkeit (3 Items), Müdigkeit (4 Items), positive Stimmung (6 Items) und Zorn (3 Items). Es wird nach den Gefühlszuständen „im Moment“ gefragt. Es sollen die dargebotenen Adjektive

anhand einer siebenstufigen Rating Skala mit den Endpolen „überhaupt nicht“ (=1) und „sehr stark“ (=7) beurteilt werden. Hohe Werte in der Gesamtpunktzahl weisen auf eine schlechtere Befindlichkeit, niedrige Werte auf eine bessere Stimmung hin. (Dalbert, 1992)

„Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ)

Der „Perceived Stress Questionnaire“ ist eine Fragebogen zur Erfassung des Stresszustandes einer Person im Zeitraum der letzten vier Wochen. Er beinhaltet 20 Feststellungen (jeweils 5 zu den Themen: Sorgen, Anspannung, Freude und Forderungen), welche anhand einer vierstufigen Rating Skala (fast nie, manchmal, häufig, meistens) bewertet werden sollen. (Fliege et al, 2001)

Sonstige Fragebögen

Folgende Fragebögen wurden in der Studie mit erfasst, sind aber nicht Teil dieser Arbeit: „Temperament and Character Inventory“ Fragebogen (TCI) (Cloninger et al, 1993); „International Physical Activity Questionnaire“ (IPAQ) (IPAQ Research Committee, 2006); „Munich Chronotype Questionnaire“ (MCTQ) (Roenneberg & Merrow, 2008); BIS/BAS (Strobel et al, 2010); Fragebogen zur Erfassung der Ausgangslage (FAL); „Positive and Negative Effect Schedule“ (PANAS) (Hoyer & Markgraf, 2013); Freiburger Fragebogen zur Achtsamkeit (FFA) (Buchheld et al, 2001); Die Soziale Erwünschtheitsskala-17 (SES-17) (Stöber, 1999); Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) (Jerusalem & Schwarzer, 1999); deutsche Version des Life-Orientation-Test (LOT-R) (Glaesmer et al, 2008); „Toronto- Alexithymie-Skala“ (TAS) (Kupfer et al, 2001); Zeitwahrnehmungsskala;

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS (IBM SPSS Statistics Version 22) Die Parameter wurden visuell und mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Parameter wurden mit Hilfe von einfaktoriellen gemischten Varianzanalysen (ANOVA, „analysis of variance“) auf Gruppenunterschiede getestet. Signifikante Ergebnisse wurden mit Hilfe

von Bonferroni-korrigierten Post-Hoc-Tests weiter untersucht. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Probanden

Auf die Aushänge und Anzeigen meldeten sich von März 2014 bis März 2015 insgesamt 266 Frauen und 228 Männer. Davon füllten 265 Frauen und 225 Männer den MSSQ- Fragebogen aus, wobei 203 Frauen und 181 Männer ausreichende Werte im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien aufwiesen (MSSQ-Wert > 80). Zum Vortest wurden 119 Frauen und 126 Männer eingeladen. Nach Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 3.2.1 und 3.2.2) kamen 61 Frauen und 58 Männer für den Hauptversuch in Frage. Ihnen wurde eine Versuchspersonennummer zugeteilt.

Von den Frauen wurden 11 Personen wieder aus der Studie ausgeschlossen. Vor dem Kontrolltag sagten drei Personen ohne Begründung ab. Am Kontrolltag ist eine Person zweimal unentschuldig nicht erschienen, eine Frau entwickelte bei den Vorbereitungen zur Blutabnahme Kreislaufstörungen, zwei Frauen hatten zu starke Angst vor der Blutabnahme und bei einer Person war keine Blutabnahme möglich. Nach dem Kontrolltag wurden zwei Frauen ausgeschlossen, weil die Bewertungen der Übelkeit zu gering waren (< 5 auf der NRS). Eine Frau hatte am Testtag bei den Vorbereitungen zur Blutabnahme Kreislaufstörungen, so dass die Messung abgebrochen wurde.

Bei den Männern wurden acht Personen aus der Studie ausgeschlossen. Fünf Männer sagten vor dem Kontrolltag ab und bei zwei Männern wurde bei den Vorbereitungen am ersten Versuchstag das Vorliegen von Ausschlusskriterien (implantierte Metallteile) festgestellt. Nach dem Kontrolltag wurde eine Person wieder ausgeschlossen, da die Bewertung der Übelkeit zu gering war (< 5 auf der NRS).

Somit wurden insgesamt 50 Frauen und 50 Männern in eine der fünf Gruppen randomisiert. Keine Versuchsperson brach die Messung nach der Randomisierung ab.

4.2 Vergleichbarkeit der Gruppen

Die demographischen Daten (MSSQ- Fragebogen, Alter) sowie die Selbstbeurteilungsdaten (HADS- Fragebogen, STAI- Fragebogen, PSQ- Fragebogen,

POMS- Fragebogen) der Probanden unterschieden sich zu Beginn der Studie weder zwischen den einzelnen Gruppen (Kontrollgruppe, Placebogruppe) noch hinsichtlich des Geschlechts. Es zeigte sich auch keine signifikante Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“. (siehe Tab. 1)

Tabelle 1: Demographische Daten und Selbstbeurteilungsdaten zu Beginn der Studie

	Kontrollgruppe		Placebogruppe		P – Werte		
	N = 30		N = 60				
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gruppe	Gruppe * Ge- schlecht	Geschlecht
	N = 15	N = 15	N = 30	N = 30			
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD			
MSSQ	134,6 ± 36,0	126,0 ± 41,4	138,3 ± 36,1	136,0 ± 44,0	0,44	0,72	0,54
Alter	23,5 ± 3,1	23,5 ± 3,4	23,1 ± 3,4	23,8 ± 3,4	0,95	0,66	0,6
HADS- Ängstlichkeit	3,8 ± 1,6	4,1 ± 3,4	3,0 ± 2,1	1,0 ± 2,3	0,95	0,79	0,7
HADS- Depressivität	1,5 ± 1,2	1,3 ± 1,9	2,0 ± 1,7	1,6 ± 1,6	0,34	0,84	0,39
STAI- aktuell Tag 1	35,1 ± 6,3	34,2 ± 3,0	35,9 ± 9,1	35,8 ± 7,6	0,52	0,82	0,78
PSQ	48,3 ± 3,6	49,6 ± 3,5	49,6 ± 3,3	48,9 ± 2,7	0,70	0,17	0,70
POMS	45,0 ± 12,4	41,5 ± 9,0	48,5 ± 15,0	45,1 ± 12,0	0,21	0,99	0,23

M= Mittelwert; SD = Standardabweichung; MSSQ = „Motion Sickness Susceptibility Questionnaire“; HADS = „Hospital Anxiety and Depression Scale“; STAI = „State-Trait- Angstinventar“ Fragebogen; PSQ = „Perceived Stress Questionnaire“; POMS = „Profile of Mood States“ Fragebogen.

4.3 Überprüfung der Erwartungsmanipulation

Am Kontrolltag war die maximal erwartete Übelkeit am Ende der Messperiode 2, also unmittelbar vor Beginn des Übelkeitsreizes, zwischen den Gruppen und Geschlechtern vergleichbar (Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,86)=0,2$, $p=0,661$; Haupteffekt für „Gruppe“, $F(1,86)=0,6$, $p=0,239$; Haupteffekt für „Geschlecht“, $F(1,86)=1,4$, $p=0,239$).

In der Placebogruppe verringerte sich die maximal erwartete Übelkeit am Ende der Messperiode 2 von Tag 1 zu Tag 2, wohingegen sie in der Kontrollgruppe gleich blieb (Tab. 2). Die Interaktion zwischen „Tag“ und „Gruppe“ war signifikant ($F(1,80)=5,9$, $p=0,018$). Eine Post-hoc Analyse zeigte, dass die Erwartung von Übelkeit an Tag 2 in der Placebogruppe signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe ($F(1,85)=8,3$, $p=0,005$). Die Erwartungsmanipulation war demnach erfolgreich. Geschlechtsspezifische Unterschiede prägten sich nicht aus (Interaktion zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,80)=0,06$, $p=0,803$). (siehe Tab. 2 und Abb. 3-4)

Tabelle 2: Maximal erwartete Übelkeit am Ende der Messperiode 2 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	5,3 \pm 2,8	5,8 \pm 2,3	5,2 \pm 1,7	5,9 \pm 1,4
Placebogruppe	5,5 \pm 2,0	5,9 \pm 2,5	4,0 \pm 1,5	4,3 \pm 2,4

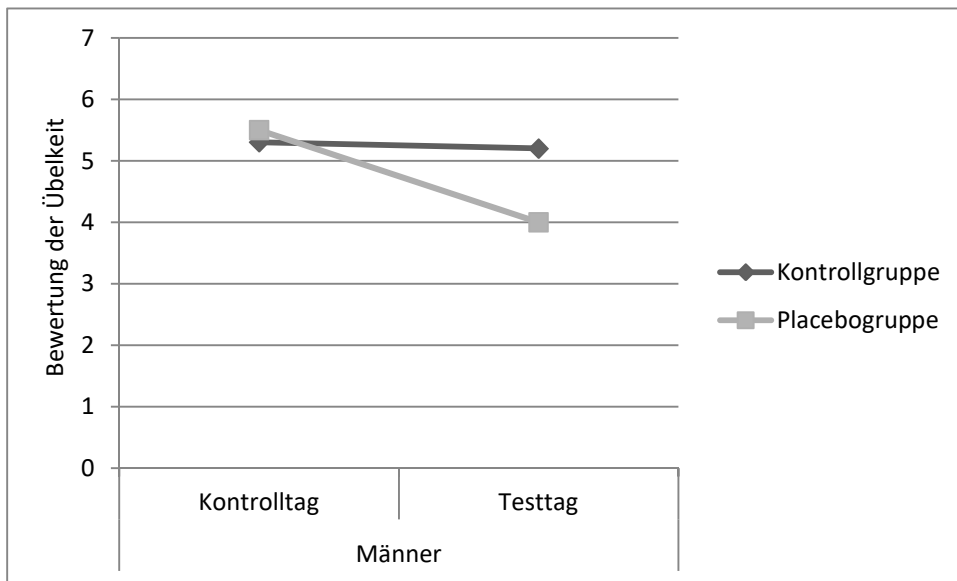


Abbildung 3: Mittlere Änderung der maximal erwarteten Übelkeit am Ende der Messperiode 2 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

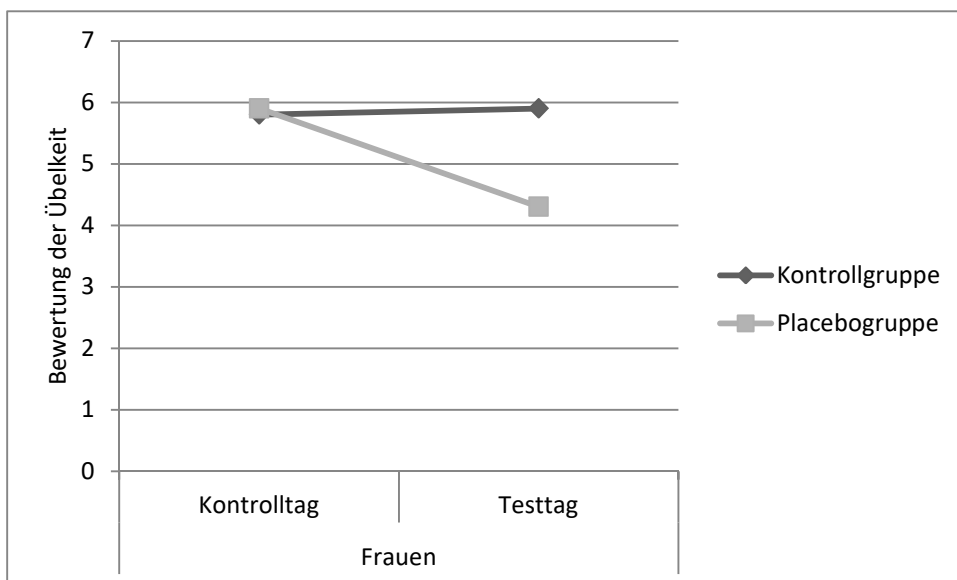


Abbildung 4: Mittlere Änderung der maximal erwarteten Übelkeit am Ende der Messperiode 2 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

4.4 Übelkeit und SSQ- Score während der Messperiode 4

An Kontroll- und Testtag wurden die Probanden während der Messperiode 4 (während der Übelkeitsinduktion, ggf. nach Beendigung der Placebointervention) jede Minute nach der aktuell empfundenen Übelkeit gefragt, die 11 Ratings wurden vor der Auswertung gemittelt. Am Ende der Messperiode 4 wurde zudem der SSQ-Score erhoben.

Eine ANOVA für den Kontrolltag mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ zeigte für die mittleren Übelkeitswerte während Messperiode 4 keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den Placebo- und Kontrollgruppen (Haupteffekt für Gruppe, $F(1,86)=0,01$, $p=0,923$; Haupteffekt für Geschlecht, $F(1,86)=0,0$, $p=0,957$; Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,86)=0,8$, $p=0,374$).

Vom Kontrolltag zum Testtag nahm die Übelkeit während der Zielperiode in der Placebogruppe stärker ab als in der Kontrollgruppe (Tab. 3). Eine ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ und dem Innersubjektfaktor „Tag“ bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen „Tag“ und „Gruppe“ ($F(1,86)=46,4$, $p<0,001$). Eine Post-hoc Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen an Tag 2 ($F(1,86)=32,3$, $p<0,001$). Unterschiedliche Reaktionen zwischen Männern und Frauen konnten nicht beobachtet werden, die Interaktion zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ war nicht signifikant ($F(1,86)=0,6$, $p=0,428$). (siehe Tab. 3 und Abb. 5-6)

Tabelle 3: Übelkeit während der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	5,9 \pm 1,5	5,5 \pm 1,6	4,7 \pm 1,9	5,2 \pm 1,7
Placebogruppe	5,7 \pm 1,7	6,0 \pm 1,8	2,2 \pm 1,7	2,9 \pm 2,1

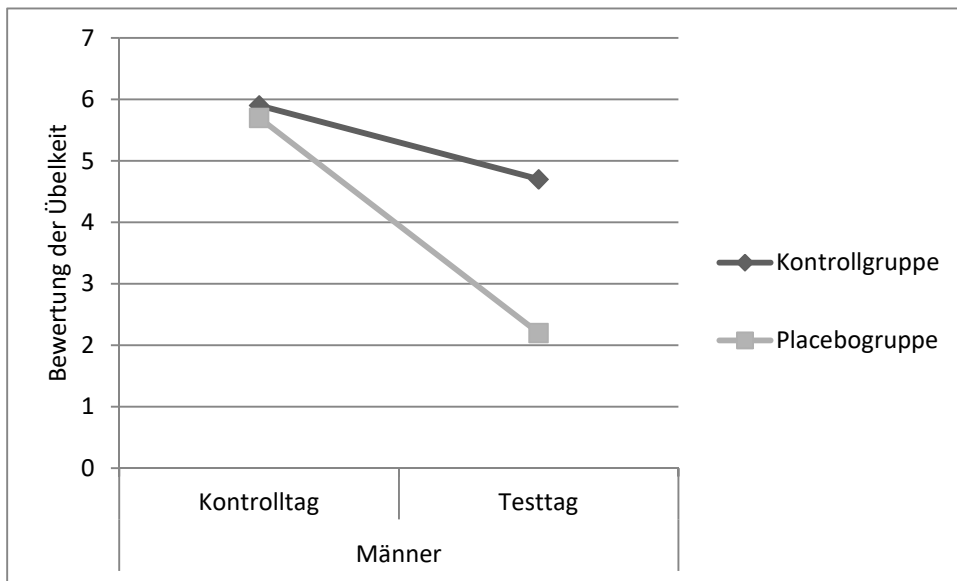


Abbildung 5: Änderung der Übelkeit während der Messperiode 4 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

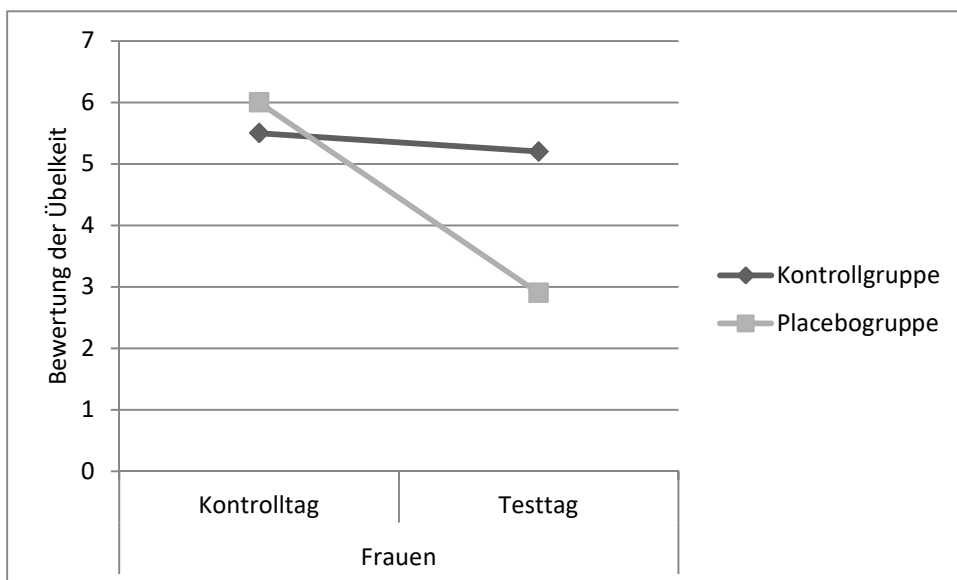


Abbildung 6: Änderung der Übelkeit während der Messperiode 4 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Die Auswertung der SSQ-Scores der Messperiode 4 zeigte vergleichbare Ergebnisse. Eine ANOVA für den Kontrolltag mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ ergab keine Unterschiede zwischen Geschlecht und Gruppe (Haupteffekt für Gruppe, $F(1,84)=0,8$, $p=0,376$; Haupteffekt für Geschlecht, $F(1,84)=0,4$, $p=0,546$; Interaktion „Gruppe“ x „Geschlecht“, $F(1,84)=0,5$, $p=0,477$).

Die SSQ-Scores nahmen am Testtag in der Placebogruppe stärker ab als in der Kontrollgruppe (Tab. 4). Eine ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ und dem Innersubjektfaktor „Tag“ bestätigte eine signifikante Interaktion zwischen „Tag“ und „Gruppe“ ($F(1,86)=17,1$, $p<0,001$). Post-hoc Analysen ergaben signifikant niedrigere SSQ-Scores an Tag 2 in der Placebogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($F(1,86)=31,7$, $p<0,001$). Unterschiedliche Reaktionen von Männern und Frauen konnten dabei nicht beobachtet werden, die Interaktion zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ war nicht signifikant ($F(1,86)=0,2$, $p=0,641$). (siehe Tab. 4 und Abb. 7- 8)

Tabelle 4: SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	1,3 \pm 0,4	1,4 \pm 0,5	1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5
Placebogruppe	1,2 \pm 0,5	1,3 \pm 0,4	0,7 \pm 0,3	0,8 \pm 0,4

SSQ-Score = „Simulator Sickness Questionnaire“

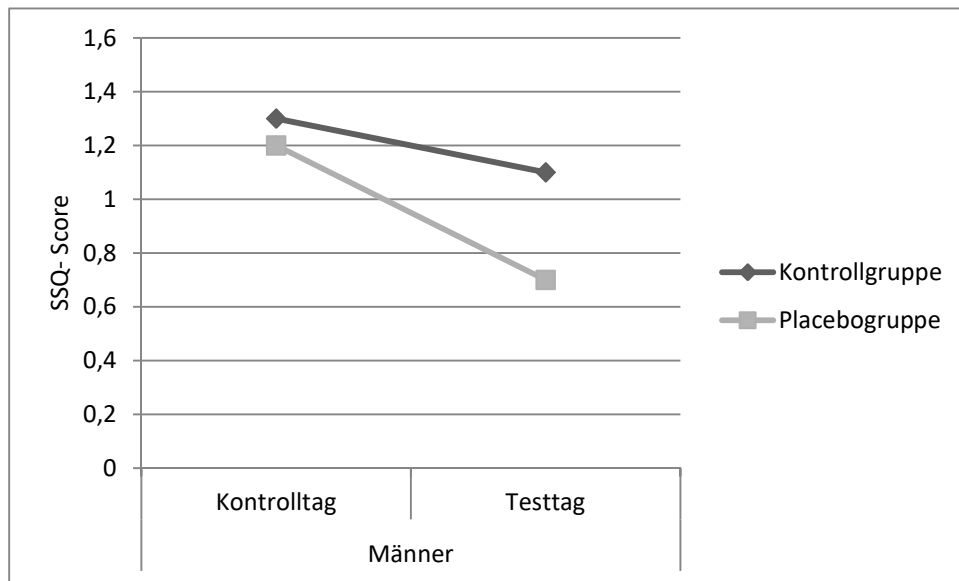


Abbildung 7: Änderung des SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

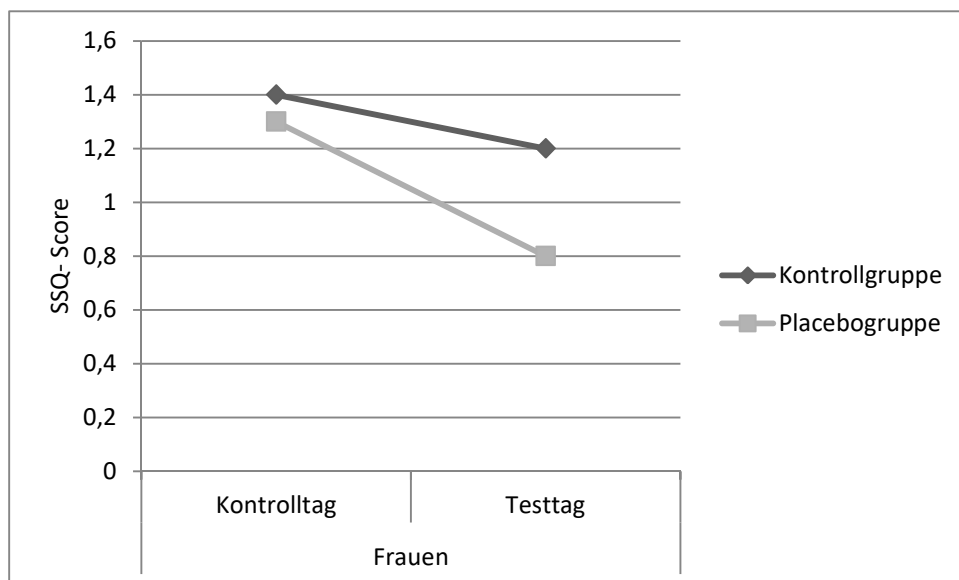


Abbildung 8: Änderung des SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

4.5 NTT-Ratio

Für beide Messtage wurde die Differenz aus den logarithmierten NTT-Ratios der Messperioden 4 und 1 berechnet (Baselinedifferenz).

Eine ANOVA für den Kontrolltag mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ ergab keine Unterschiede der Baselinedifferenzen der NTT-Ratio für Gruppe und Geschlecht (Haupteffekt für Gruppe, $F(1,83)=0,1$, $p=0,705$; Haupteffekt für Geschlecht, $F(1,83)=0,1$, $p=0,712$; Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,83)=2,2$, $p=0,144$).

Eine ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ und dem Innersubjektfaktor „Tag“ ergab eine signifikante Interaktion zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ ($F(1,83)=4,2$, $p=0,044$). Post-hoc ANOVAs getrennt nach Geschlecht mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ und dem Innersubjektfaktor „Tag“ ergaben eine signifikante Interaktion beider Faktoren für Frauen ($F(1,40)=4,5$, $p=0,050$) aber nicht für Männer ($F(1,43)=0,8$, $p=0,366$), d.h. nur Frauen zeigten einen Placeboeffekt auf die NTT-Ratio im EGG (siehe Tab. 5, Abb. 9-10)

Tabelle 5: Baselinedifferenzen der logarithmierten NTT-Ratio (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$-0,6 \pm 1,4$	$-0,3 \pm 1,0$	$-0,5 \pm 1,0$	$-0,5 \pm 1,5$
Placebogruppe	$-0,3 \pm 1,1$	$-0,8 \pm 1,1$	$-0,2 \pm 1,4$	$-0,0 \pm 1,2$

NTT Ratio = Anteil der normalen zur tachygastrischen Aktivität (logarithmiert)

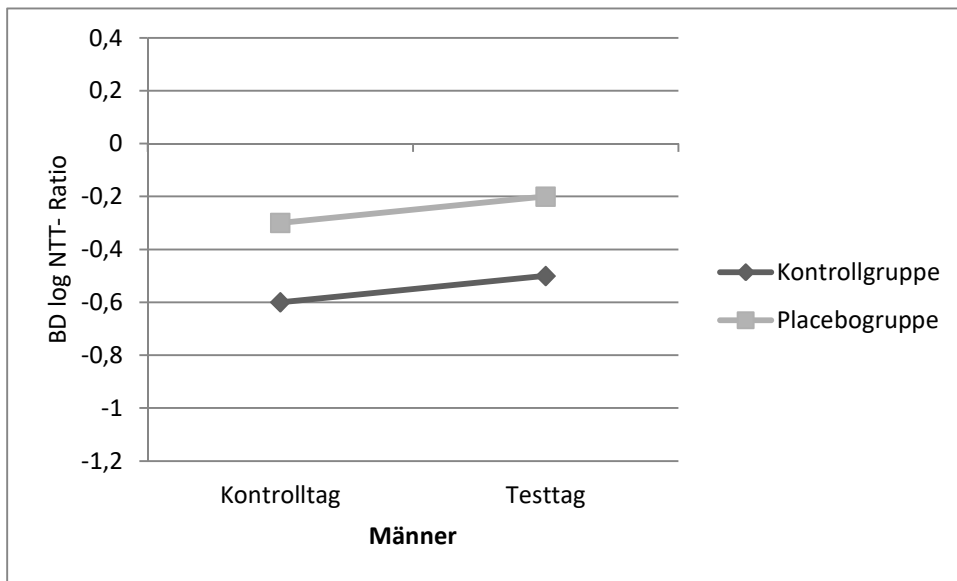


Abbildung 9: Änderung der Magenaktivität bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

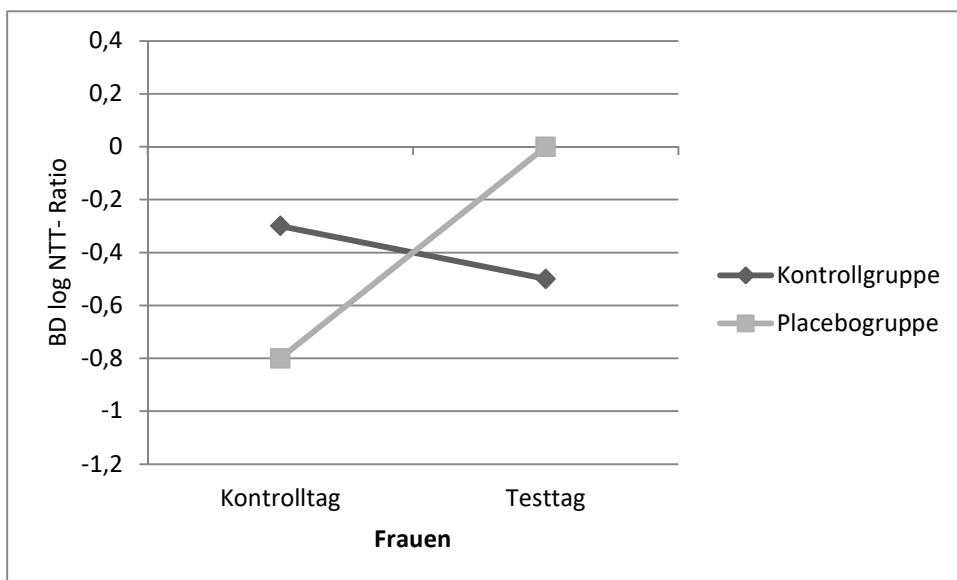


Abbildung 10: Änderung der Magenaktivität bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Placeboeffekt auf die Magenaktivität und dem Placeboeffekt auf Übelkeit nachzugehen, wurden Korrelationen innerhalb der Placebogruppe berechnet. Weder für Frauen (Pearson's $r = -0,071$, $p = 0,754$) noch für Männer (Pearson's $r = 0,011$, $p = 0,970$) noch für die Gesamtgruppe (Pearson's $r = -0,032$, $p = 0,872$) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Änderungen der Magenaktivität und der Änderung der Übelkeit von Tag 1 zu Tag 2 während der Messperiode 4 (Placeboeffekt).

4.6 Herzfrequenz (HF) und Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV)

Vor der Auswertung von HF (1/min) und HF-HRV (%) wurden für beide Messtage Baselinedifferenzen der logarithmierten Parameter berechnet (Messperiode 4 minus Messperiode 1).

Eine ANOVA der Baselinedifferenzen der Herzfrequenz am Kontrolltag mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ zeigte keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den Placebo- und Kontrollgruppen (Haupteffekt für Gruppe, $F(1,86) = 0,6$, $p = 0,421$; Haupteffekt für Geschlecht, $F(1,86) = 1,1$, $p = 0,302$; Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,86) = 0,4$, $p = 0,516$).

Eine ANOVA der Baselinedifferenzen der Herzfrequenz von Kontroll- und Testtag mit den Zwischensubjektfaktoren „Gruppe“ und „Geschlecht“ und dem Innersubjektfaktor „Tag“ ergab keine signifikanten Interaktionseffekte („Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,86) = 0,0$, $p = 0,831$; „Tag“ und „Gruppe“, $F(1,86) = 0,2$, $p = 0,6384$). (siehe Tab. 6, Abb. 11 & 12)

Tabelle 6: Baselinedifferenzen der logarithmierten Herzfrequenz während der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$0,06 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,06$
Placebogruppe	$0,06 \pm 0,06$	$0,09 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,11$

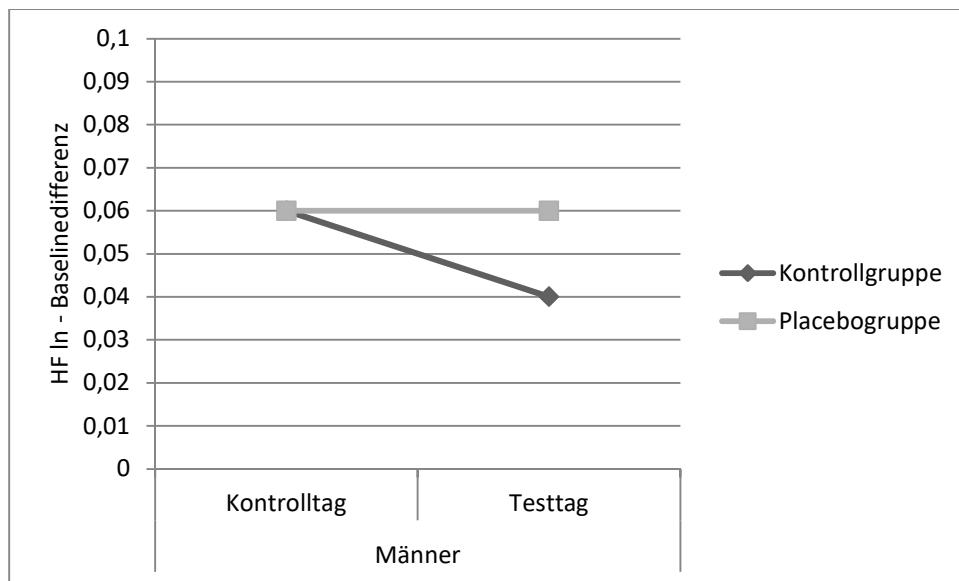


Abbildung 11: Änderung der Baselinedifferenz der logarithmierten Herzfrequenz (1/min) bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

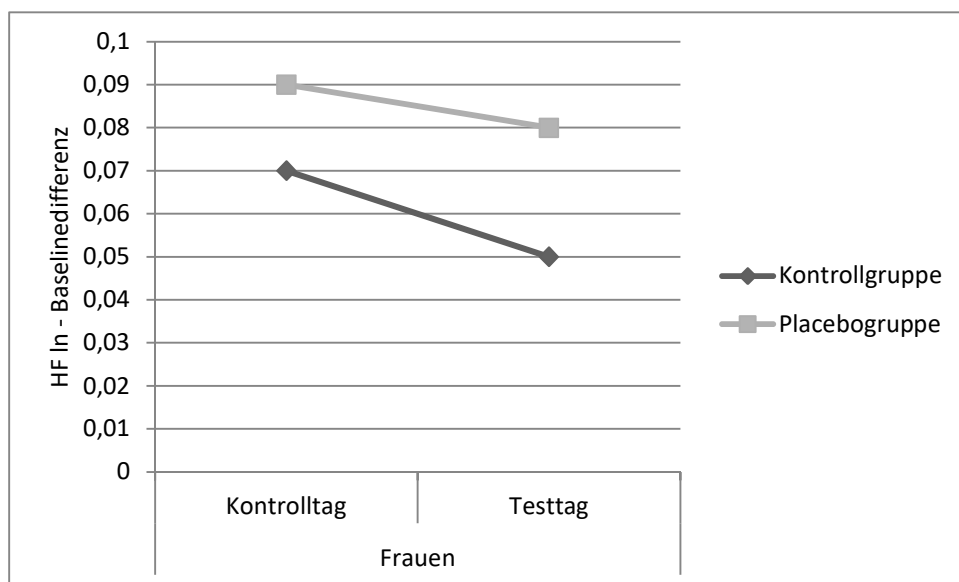


Abbildung 12: Änderung der Baselinedifferenz der logarithmierten Herzfrequenz (1/min) bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Die entsprechenden Analysen für die Baselinedifferenzen der HF-HRV für den Kontrolltag ergaben keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den Placebo- und Kontrollgruppen (Haupteffekt für Gruppe, $F(1,86)=1,3$, $p=0,411$; Haupteffekt für Geschlecht, $F(1,86)=0,7$, $p=0,411$; Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,86)=0,7$, $p=0,411$).

Auch die Änderungen der Baselinedifferenzen der HF-HRV von Kontrolltag zu Testtag zeigten weder eine Interaktion zwischen „Tag“ und „Gruppe“, $F(1,86)=0,2$, $p=0,683$) noch einen Unterschied zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ ($F(1,86)=0,2$, $p=0,635$). (siehe Tab.7, Abb. 13 & 14)

Tabelle 7 : Änderungen der logarithmierten HF-HRV von Messperiode 1 zur Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$0,4 \pm 2,2$	$-0,4 \pm 2,5$	$0,1 \pm 2,5$	$0,8 \pm 1,9$
Placebogruppe	$0,1 \pm 2,6$	$0,3 \pm 2,3$	$-0,2 \pm 2,1$	$0,9 \pm 1,9$

HF-HRV = Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität

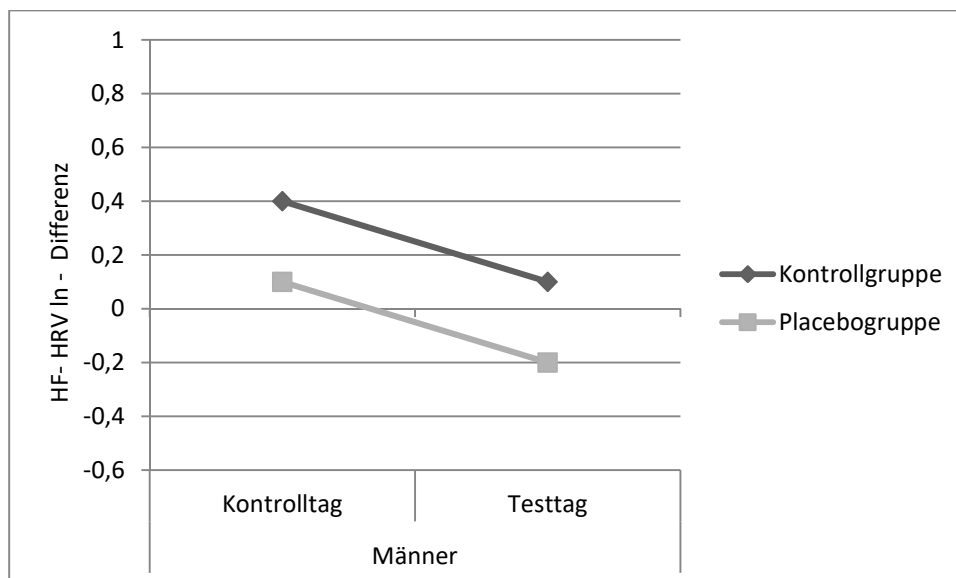


Abbildung 13: Änderung der logarithmierten HF-HRV (%) bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

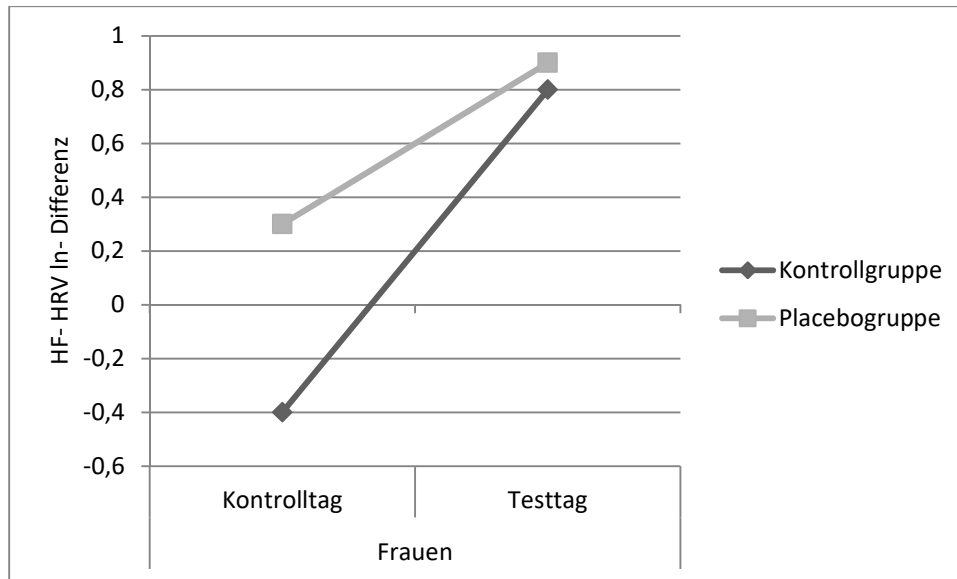


Abbildung 14: Änderung der logarithmierten HF-HRV (%) bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

4.7 Ghrelin (pg/ml)

Der Ghrelinspiegel im Plasma wurde an beiden Messtagen vor Messperiode 1 sowie am Ende von Messperiode 5 bestimmt. Die Differenzen zwischen diesen Werten („Baselinedifferenzen“) unterschieden sich am Kontrolltag weder zwischen den Gruppen ($F(1,76)=0,2$, $p=0,634$), noch konnten geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden (Haupteffekt für „Geschlecht“, $F(1,76)=1,5$, $p=0,221$; Interaktionseffekt für „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,76)=0,3$, $p=0,618$). (siehe Tab. 8)

Vom Kontrolltag zum Testtag nahmen die Baselinedifferenzen von Ghrelin im Durchschnitt zu (Haupteffekt für „Tag“, $F(1,74)=5,5$, $p=0,022$). Es zeigte sich jedoch eine signifikante Interaktion zwischen „Tag“ und „Geschlecht“ ($F(1,74)=43,5$, $p=0,038$), die auf einer Zunahme der Baselinedifferenzen vom Kontrolltag zum Testtag bei Frauen im Vergleich zu einer leichten Abnahme der Baselinedifferenzen bei Männern beruhte (Abb. 15 & 16). Die Interaktionen zwischen „Tag“ und „Gruppe“ ($F(1,74)=0,1$, $p=0,758$) sowie zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ ($F(1,74)=0,0$, $p=0,829$) waren nicht signifikant, d.h. ein Zusammenhang mit der Placebointervention konnte nicht gefunden werden. (siehe Tab.8 und Abb. 15 & 16)

Tabelle 8 : Änderungen der normalisierten Ghrelinspiegel von Messperiode 1 zur Messperiode 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$-8,8 \pm 117,7$	$-52,3 \pm 67,1$	$5,2 \pm 86,1$	$32,7 \pm 79,4$
Placebogruppe	$-37,0 \pm 135,4$	$-53,3 \pm 126,0$	$-42,7 \pm 80,8$	$28,2 \pm 103,2$

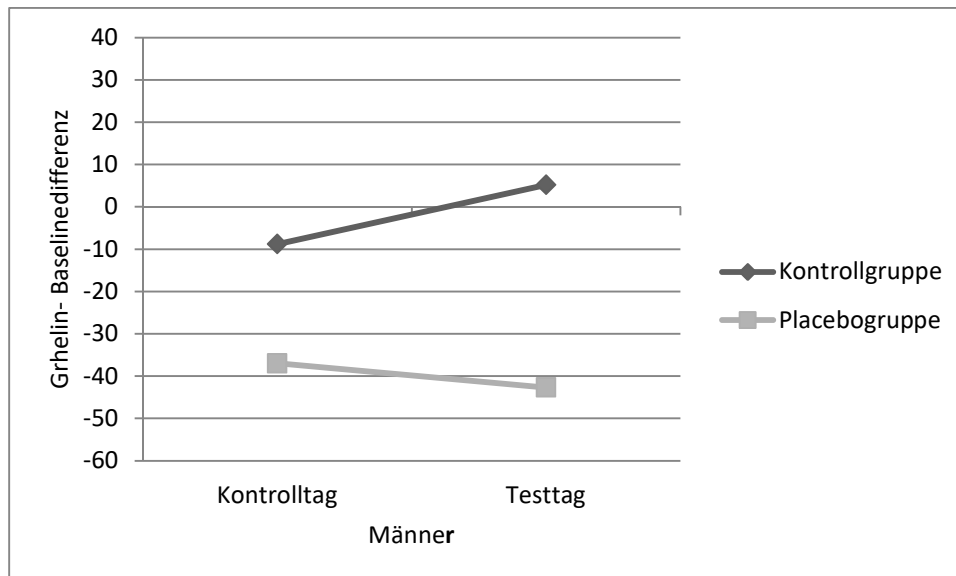


Abbildung 15: Änderung der Ghrelin Baselinedifferenz bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

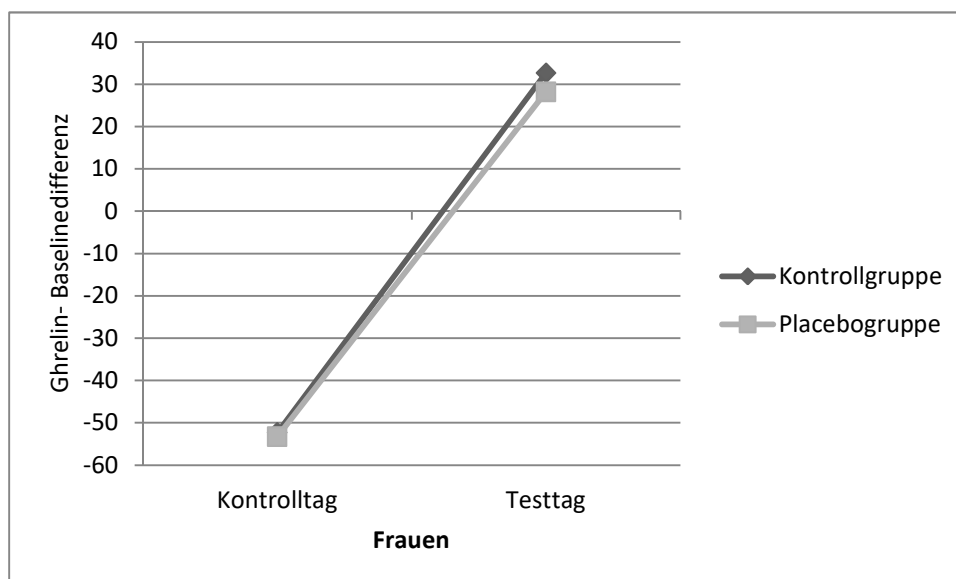


Abbildung 16: Änderung der Ghrelin Baselinedifferenz bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

4.8 Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)

Der Cortisolspiegel im Speichel wurde vor Messperiode 1 sowie am Ende von Messperiode 5 bestimmt. Die Differenzen zwischen diesen Werten („Baselinedifferenzen“) zeigten am Kontrolltag eine statistische Tendenz zu einem Unterschied zwischen Männern und Frauen (Haupteffekt für „Geschlecht“, $F(1,85)=3,8$, $p=0,053$), wobei die Baselinedifferenzen bei Frauen größer waren als bei Männern. Der Haupteffekt für „Gruppe“ ($F(1,85)=2,0$, $p=0,158$) sowie die Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“ ($F(1,85)=0,5$, $p=0,465$) waren nicht signifikant.

Vom Kontrolltag zum Testtag zeigte sich eine signifikante Abnahme der Baselinedifferenzen von Cortisol (Haupteffekt für „Tag“, $F(1,85)=2,0$, $p=0,015$) sowie eine tendenziell signifikante Interaktion zwischen „Tag“ und „Geschlecht“ ($F(1,85)=3,8$, $p=0,055$). Post-hoc Analysen ergaben, dass sich die Baselinedifferenzen von Cortisol bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 signifikant verringerten ($F(1,42)=4,9$, $p=0,032$), während sie bei Männern gleich blieben ($F(1,41)=0,2$, $p=0,834$). Nur bei Frauen kam es also zu einem Habituationseffekt bezüglich der stressbedingten Cortisolausschüttung unter Übelkeit. Die Interaktionen zwischen „Tag“ und „Gruppe“ ($F(1,85)=1,3$, $p=0,259$) sowie zwischen „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ ($F(1,85)=0,3$, $p=0,573$) waren nicht signifikant, d.h. ein Zusammenhang mit der Placebointervention konnte nicht gefunden werden. (siehe Tab.9 und Abb. 17 & 18)

Tabelle 9 : Änderungen der logarithmierten Cortisolspiegel von Messperiode 1 zur Messperiode 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$0,20 \pm 0,81$	$0,41 \pm 0,9$	$0,00 \pm 0,60$	$-0,05 \pm 0,62$
Placebogruppe	$-0,15 \pm 0,58$	$0,29 \pm 0,75$	$-0,05 \pm 0,86$	$-0,06 \pm 0,70$

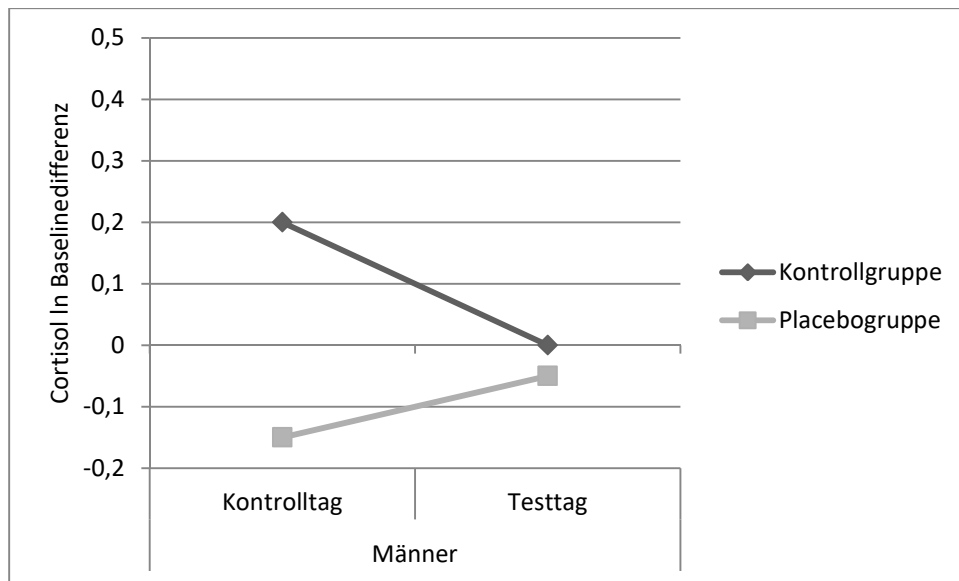


Abbildung 17: Änderung der logarithmierten Cortisol Baselinedifferenz bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

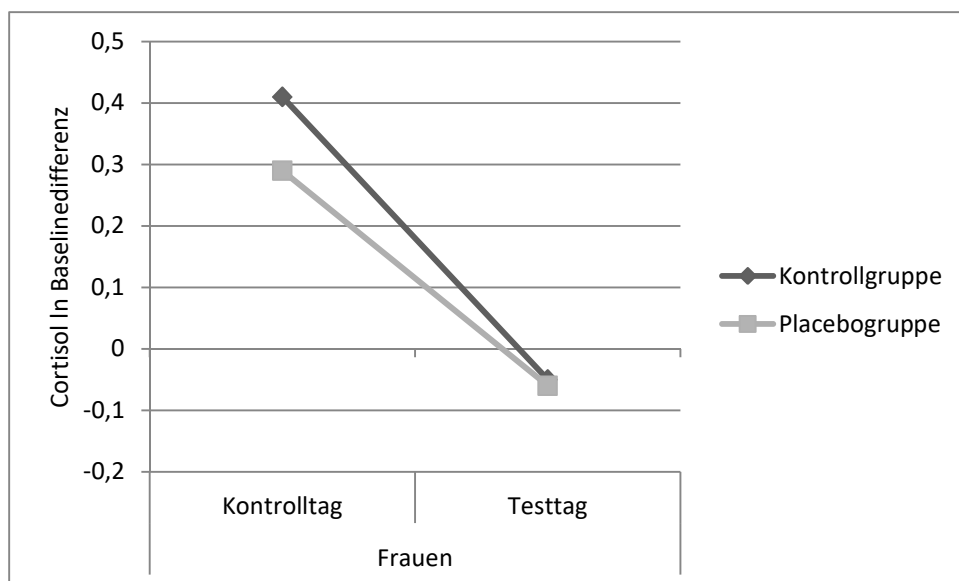


Abbildung 18: Änderung der logarithmierten Cortisol Baselinedifferenz bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Um einem möglichen Zusammenhang zwischen der Änderung von Cortisol bei Frauen und dem Placeboeffekt auf Übelkeit nachzugehen, wurden Korrelationen berechnet. Weder für Frauen (Pearson's $r=-0,0$, $p=0,777$) noch für Männer (Pearson's $r=0,1$, $p=0,634$) zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Änderungen der Cortisol-Baselinedifferenzen von Tag 1 zu Tag 2 und den Änderungen der Übelkeit während Messperiode 4 von Tag 1 zu Tag 2 (Placeboeffekt).

Aufgrund der Literaturbefunde zum schützenden Effekt von hohen Cortisolwerten vor Übelkeit bei Frauen wurde zudem der Zusammenhang zwischen den Cortisolspiegeln zu Beginn des Kontrolltags (Messperiode 1) und der Übelkeit in der Messperiode 4 des Kontrolltags getrennt nach Geschlecht untersucht. Es zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied: Während sich bei Männern eine signifikante positive Korrelation ausprägte (Spearman's $\rho=0,349$, $p=0,02$), zeigte sich bei Frauen eine nichtsignifikante negative Korrelation (Spearman's $\rho=-0,111$, $p=0,469$). Im Vergleich zu Frauen verspürten Männer also bei einem höheren Cortisol-Ausgangsspiegel mehr Übelkeit.

4.9 Zustandsangst (STAI-State) und Befindlichkeit (POMS)

Vor jeder Testsitzung füllten die Probanden den STAI- Fragebogen zur Erfassung der Zustandsangst aus. Die erreichten Summenwerte unterschieden sich am Kontrolltag weder zwischen den Gruppen ($F(1,84)=0,1$, $p=0,6$), noch konnten geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt werden (Haupteffekt für „Geschlecht“, $F(1,84)=0,0$, $p=0,914$; Interaktionseffekt für „Gruppe“ und „Geschlecht“, $F(1,84)=0,0$, $p=0,841$). (siehe Tab. 1)

Die Änderungen von Kontrolltag zu Testtag waren nicht signifikant (Haupteffekt für „Tag“, $F(1,82)=0,364$, $p=0,548$), auch gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Interaktion „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“, ($F(1,82)=0,0$, $p=0,894$). (siehe Tab. 10 und Abb. 19)

Tabelle 10 : Zustandsangst (STAI) vor der Messung am Kontroll- und Testtag nach Geschlecht und Gruppe (logarithmierte Werte)

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	$3,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2$
Placebogruppe	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$

STAI = State- Trait- Angstinventar Fragebogen

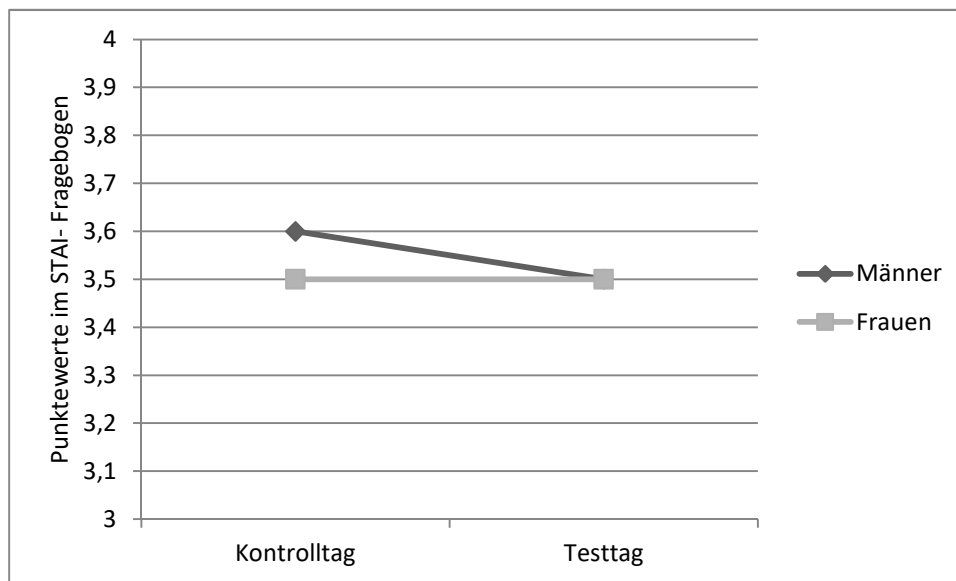


Abbildung 19: Änderung der Punktwerte im STAI- Fragebogen bei der Placebogruppe von Tag 1 zu Tag 2, nach Geschlecht

Der POMS-Fragebogen wurde von den Probanden an beiden Tagen vor jeder Testsitzung ausgefüllt und erfasste die aktuelle Stimmung der Teilnehmer. Hohe Werte in der Gesamtpunktzahl weisen auf eine schlechtere Befindlichkeit, niedrige Werte auf eine bessere Stimmung hin. Am Kontrolltag unterschieden sich die POMS-Werte nicht nach Gruppe ($F(1,86)=1,6$, $p=0,214$) oder Geschlecht ($F(1,86)=1,5$, $p=0,232$), auch die Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Geschlecht“ war nicht signifikant ($F(1,86)=0,0$, $P=0,991$). (siehe Tab. 1)

Die Auswertung der POMS-Scores an Kontrolltag und Testtag ergab eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Tag“ und „Geschlecht“ ($F(1,83)= 6,5$, $p = 0,013$).

Post-hoc Analysen zeigten, dass bei Frauen die Befindlichkeit vom Kontrolltag zum Testtag signifikant abnahm ($F(1,43)=4,1$ $p=0,049$), während sie sich bei Männern leicht aber nichtsignifikant verbesserte ($F(1,83)=1,1$, $p=0,311$). Bei der Betrachtung der Interaktion zwischen den Faktoren „Tag“, „Gruppe“ und „Geschlecht“ konnten keine signifikanten Effekte festgestellt werden ($F(2,85)= 1,1$, $p = 0,295$). (siehe Tab.11 und Abb. 20)

Tabelle 11 : Punktwerte im POMS- Fragebogen (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

	Kontrolltag (Tag 1)		Testtag (Tag 2)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Kontrollgruppe	45,0 \pm 12,4	41,5 \pm 9,0	46,5 \pm 15,2	45,9 \pm 15,1
Placebogruppe	48,6 \pm 15,2	45,1 \pm 12,0	42,7 \pm 12,1	48,0 \pm 14,4

POMS = „Profile of Mood States“ Fragebogen

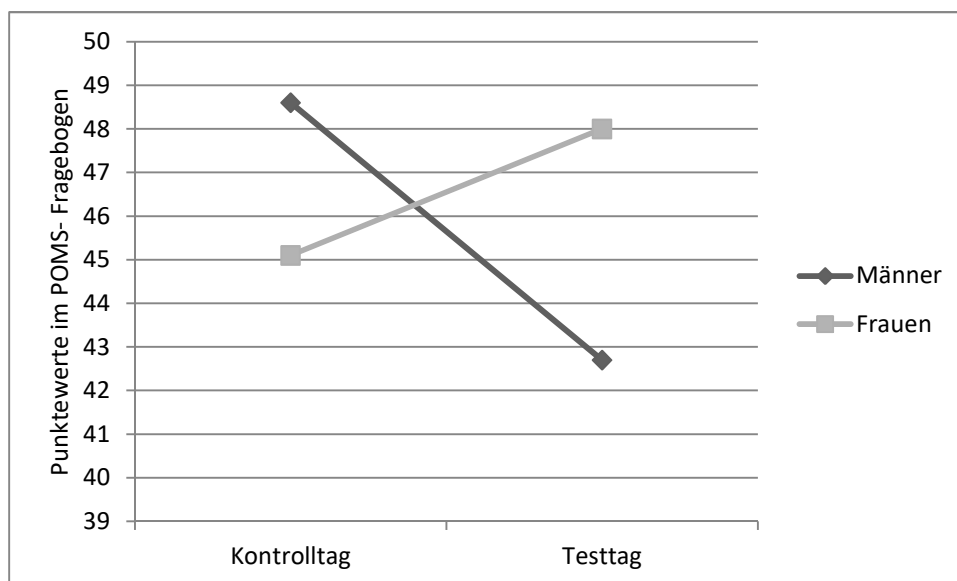


Abbildung 20: Änderung der Punktwerte im POMS- Fragebogen bei der Placebogruppe von Tag 1 zu Tag 2, nach Geschlecht

Um einem möglichen Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung bei Frauen und dem Placeboeffekt auf Übelkeit nachzugehen, wurden Korrelationen getrennt nach Geschlecht für die Teilnehmer der Placebogruppe berechnet. Hierbei wurden die Änderungen der Übelkeit von Tag 1 zu Tag 2 in der Placebogruppe (negative Werte entsprechen einer Abnahme von Übelkeit) mit den Änderungen der Stimmung von Tag

1 zu Tag 2 (negative Werte entsprechen einer gebesserten Stimmung) korreliert. Weder für Frauen (Pearson's $r=-0,2$, $p=0,222$) noch für Männer (Pearson's $r=-0,2$, $p=0,198$) fand sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassungen der Ergebnisse

Im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerten sich in der Placebogruppe vom Kontrolltag zum Testtag sowohl die Übelkeit als auch die Symptome der Reisekrankheit. Hierbei wurden keine Geschlechtsunterschiede festgestellt. Zudem war die erwartete Übelkeit am Testtag in der Placebogruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch hier prägten sich keine Geschlechtsunterschiede aus. Bei der Betrachtung der Magenaktivität unter Übelkeit wurden bei Männern keine Veränderungen unter Placebothherapie beobachtet. Im Gegensatz dazu normalisierte sich am Testtag bei Frauen die Magenaktivität in der Placebogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der Analyse der Herzfrequenz und der Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität konnten weder ein Placeboeffekt noch ein Habituationseffekt beobachtet werden. Zudem prägten sich keine Geschlechtsunterschiede aus. Im Gegensatz dazu zeigte sich bezüglich der Änderung des Cortisolspiegels unter Übelkeit ein Habituationseffekt vom ersten zum zweiten Messtag bei Frauen aber nicht bei Männern. Dieser Unterschied stand jedoch in keinem Zusammenhang zu dem Placeboeffekt auf Übelkeit. Der Plasmaspiegel von Ghrelin sank am Kontrolltag bei beiden Geschlechtern. Während es bei Männern am Testtag zu einer leichten Abnahme von Ghrelin kam, ergab sich bei Frauen ein Anstieg des Ghrelin Plasmaspiegels in beiden Gruppen. Bei der Auswertung des POMS-Scores zeigte sich, dass die Befindlichkeit vom Kontrolltag zum Testtag nur bei Frauen signifikant schlechter wurde. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung und dem Placeboeffekt auf Übelkeit.

5.2 Methodendiskussion

Die Studie wurde randomisiert und in den Placebogruppen bezüglich Probanden und Versuchsleiter doppelblind durchgeführt. So wussten die Probanden nicht, ob eine Verumtherapie oder eine Placebothherapie durchgeführt wurde. Die Verblindung des Versuchsleiters war wichtig, um zu verhindern, dass der Versuchsleiter die Probanden durch sein Verhalten beeinflusste. Die Kontrollgruppe konnte nicht verblindet werden.

Die geschlechtsspezifische Aufteilung der Probanden auf die einzelnen Gruppen war ausgeglichen, so dass jeweils 30 weibliche sowie 30 männliche Teilnehmer in der Placebogruppe waren. Allerdings sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die Anzahl der weiblichen und männlichen Probanden in der Kontrollgruppe (15 Frauen/ 15 Männer) relativ gering war.

Die primäre Kommunikation mit den Probanden sowie das Ausfüllen des MSSQ Fragebogens erfolgte schriftlich über E-mail. Die anschließende telefonische Abklärung der Ausschlusskriterien (Alter, Body Mass Index, Schwangerschaft, akute oder chronische Erkrankungen, Metallimplantate, Alkohol oder Drogen Missbrauch, regelmäßige Medikamenteneinnahme) sollte verhindern, dass Personen unnötig zum Vortest eingeladen wurden. Dennoch gab es eine hohe Ausschlussquote nach dem Screeningtest im Labor. Jeweils etwa die Hälfte der eingeladenen Männern bzw. Frauen zeigten zu geringe Reaktionen auf den Übelkeitsstimulus im Vortest bzw. hatte zu hohe Werte für Ängstlichkeit und/oder Depressivität im HADS Fragebogen. Möglicherweise war der MSSQ- Fragenbogen für diesen Versuch nicht ideal geeignet, da vorrangig die bewegungsinduzierte Übelkeit erfasst wird. Bei ähnlichen Versuchen in der Zukunft könnte möglicherweise ein Fragebogen, welcher eher die visuell ausgelöste Übelkeit berücksichtigt, die hohe Ausschlussquote verringern. Momentan existiert jedoch noch kein Screening-Fragebogen speziell für visuell ausgelöste Übelkeit.

Obwohl die strikte Befolgung der Ausschlusskriterien zur Absage von vielen potentiellen Teilnehmern führte, entstand dadurch eine homogene Gruppe von Probanden, welche sich zwischen den Bedingungen gut vergleichen ließ. Die Erfassung der psychologischen Merkmale durch die verschiedenen Fragebögen diente unter anderem auch zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen.

Die drei Gruppen waren hinsichtlich demographischer Daten vergleichbar. Auch die Auswertung der Daten der Fragebögen zur Selbstbeurteilung von Angst-, Depressions- und Stresssymptomen sowie zur Beurteilung der aktuellen Befindlichkeit der Probanden zeigte keine signifikanten Unterschiede. Außerdem konnten keine geschlechtsspezifischen Abweichungen innerhalb und zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Beide Arten von Placebobehandlungen führten zu einer vergleichbaren Symptomverbesserung, so dass die zwei Placebogruppen in der

vorliegenden Arbeit als eine Gruppe behandelt wurden, um die statistische Power zu erhöhen.

Der Ablauf und die Durchführung der Versuche am Kontroll-, sowie am Testtag, sowie die Verarbeitung der Speichel- und Blutproben unterlagen einem strengen Protokoll. Auch die Manipulation der Erwartungshaltung sowie die Information an die Probanden waren standardisiert. Als Versuchsleiter fungierten drei Frauen. Somit konnten personenbezogene Unterschiede bezüglich Vorgehen und Verhalten minimiert werden.

Auch die Übelkeitsinduktion fand standardisiert statt. Das Schließen der Augen, welches den Übelkeitsreiz reduzieren kann, konnte durch das EOG am Bildschirm kontrolliert werden. So wurden die Probanden ggf. darauf aufmerksam gemacht, die Augen offen zu halten.

Obwohl das Übelkeitsgefühl ein sehr individuelles Gefühl ist und bekannt ist, dass es starke interindividuelle Unterschiede gibt, konnten dennoch keine Gruppenunterschiede am Kontrolltag (Tag 1) beobachtet werden. Somit waren die Gruppen auch in dieser Hinsicht vergleichbar.

5.3 Geschlechtsunterschiede bei den subjektiven Symptomen des Placeboeffekts

Der Zusammenhang zwischen der Erwartungshaltung und Placeboeffekten wurde bisher in verschiedenen Bereichen, wie bereits im Kapitel 1.3.1 erwähnt, untersucht. Erwartungen wurden hierbei typischerweise durch verbale oder nonverbale Hinweise oder durch positive Vorerfahrungen der Probanden erzeugt (Meissner, 2014). Durch eine positive Erwartungshaltung im Rahmen einer Placebointervention kann z.B. das Schmerzempfinden beeinflusst werden, wie Flaten und Kollegen in einer Schmerzstudie feststellten. Allein durch die Information, ein Schmerzmittel verabreicht zu bekommen, wurde bei den Probanden eine positive Erwartungshaltung und dadurch ein reduziertes Schmerzempfinden erzeugt (Flaten et al, 2006). Zudem existieren einige klinische sowie experimentelle Studien zu Placeboeffekten auf Übelkeit, welche über die Erwartungshaltung von Patienten bzw. Probanden berichten. Hierbei konnten verschiedene Forschergruppen zeigen, dass Patienten, welche bereits vor Beginn einer Chemotherapie eine starke Übelkeit befürchteten, diese dann auch stärker erlebten

(Colagiuri & Zachariae, 2010; Roscoe et al, 2004). Außerdem konnte eine experimentelle Studie von Horing und Kollegen zeigen, dass es möglich ist, durch die Kombination von Erwartung und Konditionierung Placeboeffekte auf Übelkeit auszulösen (Horing et al, 2013). In einer aktuellen Pilotstudie von Müller und Kollegen (2016) an weiblichen Probanden zeigte sich des Weiteren, dass durch eine positive Erwartungshaltung in Kombination mit einer Scheinakupunktur ein deutlicher Placeboeffekt ausgelöst werden konnte.

Bei der Betrachtung von Geschlechtsunterschieden gibt es bisher erste Hinweise, dass Männer durch die Auslösung einer positiven Erwartungshaltung stärkere Placeboantworten entwickeln als Frauen (Flaten et al., 2006; Aslaksen et al., 2011; Butcher & Carmody, 2012; Haltia et al., 2008). In unserer Studie konnten wir zwar einen deutlichen Placeboeffekt durch die induzierte positive Erwartungshaltung auslösen, jedoch konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Symptome der Probanden festgestellt werden.

5.4 Geschlechtsunterschiede bei den autonomen Korrelaten des Placeboeffekts

Bei der Analyse der physiologischen Daten, insbesondere bei der Betrachtung der Magenaktivität unter Übelkeit, zeigten sich Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während bei Männern kein Placeboeffekt auf die Magenaktivität beobachtet wurde, zeigten sich bei Frauen Abweichungen. Bei der Placebogruppe kam es im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu einer Besserung der Magenaktivität. Jedoch erreichten Williamson und Kollegen (2004) sowie Levine und Kollegen (2006) im Vergleich zu unserer Studie gegenläufige Ergebnisse. Wie bereits im Kapitel 1.6.2 beschrieben wurde, versuchten die Forschergruppen, durch die Manipulation der Erwartungshaltung die durch eine optokinetische Trommel ausgelöste Übelkeit zu reduzieren. In beiden Studien wurden bei einer Gruppe positive Erwartungen hinsichtlich der Schwere der Übelkeit ausgelöst. Paradoxe Weise reagierten die Probanden, bei denen die Übelkeit durch verbale Hinweise vermieden werden sollte, in beiden Studien mit einer verstärkt irregulären Magenaktivität und bei Levine und Kollegen sogar mit verstärkten Symptomen (Williamson et al, 2004; Levine et al, 2006). Im Gegensatz dazu entwickelten in der aktuellen Studie die Probanden mit einer

positiven Erwartungshaltung weniger Symptome. Zwar zeigten Männer keine Änderungen der Magenaktivität, aber bei Frauen konnte, im Gegensatz zu den Studien von Williamson et al und Levine et al, eine signifikante Besserung der Aktivität beobachtet werden. Eine mögliche Ursache für diese gegensätzlichen Ergebnisse könnte der Zeitpunkt der Erwartungsmanipulation sein. Sowohl bei Levine et al. als auch bei Williamson et al. fand die Manipulation der Erwartungshaltung statt, bevor die Probanden das erste Mal dem Übelkeitsreiz ausgesetzt waren. Im Gegensatz zu unserer Studie, in der die Versuchsteilnehmer den Übelkeitsreiz bereits am Kontrolltag erlebten, wussten sie nicht, was sie erwartet. Levine et al. vermuteten, dass die Probanden, welche geringe Übelkeit erwarteten (positive Erwartungshaltung), überrascht wurden von der Stärke des Übelkeitsreizes und deswegen verstärkte Symptome und eine irreguläre Magenaktivität entwickelten. Im Kontrast dazu nahmen die Probanden, denen vermittelt wurde, dass sie starke Übelkeit spüren werden, es im Nachhinein aber harmloser wahr (Levine et al, 2006). Es ist möglich, dass dieser Effekt in unserer Studie durch den Kontrolltag vermieden werden konnte. Im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede kam es bei Levine et al. weder zwischen den einzelnen Gruppen noch hinsichtlich der verschiedenen Beobachtungsparametern, zu signifikanten Abweichungen. Bei Williamson et al. waren unter den 80 Probanden zwar 40 Frauen und 40 Männer, jedoch wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht erörtert, da die Probanden in der Studie in Abhängigkeit des MSSQ- Score in die verschiedenen Gruppen randomisiert wurden.

Dass in unserer Studie nur bei den weiblichen Probanden ein Placeboeffekt auf die Magenaktivität beobachtet wurde, deutet darauf hin, dass die autonomen Korrelate während einer Placeboantwort bei Frauen stärker ausgeprägt sein könnten als bei Männern. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Theyson und Kollegen, als sie die neuronalen Modulation des Placeboeffekts bei vizeralem Schmerz untersuchten. Wie bereits im Kapitel 1.4.1 erwähnt, wurde während einer Erwartungsmanipulation bei Schmerzen die Gehirnaktivität aufgezeichnet. Auch bei Theyson et al. zeigten sich größere neuronale Veränderungen bei Frauen im Gegensatz zu Männern. Der klinische Placeboeffekt war jedoch bei Männern und Frauen gleich groß (Theysohn et al., 2014). Die Anzahl der Probanden in dieser Studie war zwar relativ gering (15 Frauen und 15 Männer), aber diese Art von Erkenntnissen sollten zu weiterer Forschung anregen. Zudem gibt es Hinweise, dass sich das Gehirn von Männern und Frauen hinsichtlich

einiger anatomischer Strukturen, neurophysiologischer Funktionen und biochemischer Regulationen unterscheiden. Hierbei wurde unter anderem festgestellt, dass bei Männern die Amygdala und der Hypothalamus größer ausgeprägt sind, während bei Frauen der Nucleus Caudatus und der Hippocampus mehr Volumen aufweisen. Zudem wurde bei dem weiblichen Geschlecht ein umfangreicheres Serotonin-, Dopamin- und GABAerges System gefunden (Cosgrove et al., 2007). Aufbauend auf diese Ergebnisse kann vermutet werden, dass unterschiedliche geschlechtsspezifische physiologische Reaktionen auf anatomischen bzw. biochemischen Abweichungen basieren.

Bei der Betrachtung der Herzfrequenz konnte in dieser Studie weder bei Frauen noch bei Männern ein Placeboeffekt festgestellt werden. Das Ergebnis unterstützt die bereits beschriebene Spezifität von erwartungsinduzierten Placeboeffekten: Je nach Art der erteilten Suggestion können Placeboeffekte unterschiedliche Körperfunktionen beeinflussen (Meissner, 2014). In dieser Studie bezweckten die erteilten Suggestionen vor allem die Reduzierung der Übelkeit sowie die Normalisierung der Magenaktivität. Die Herzfrequenz wurde nur als zusätzlicher Parameter aufgezeichnet. Es gibt bereits mehrere Studien, welche auf diese Spezifität von erwartungsinduzierten Placeboeffekten hinweisen. Zum Beispiel untersuchte Meissner (2009) den Einfluss einer Placebogabe auf die Magenmotilität. Die Probanden erhielten an drei Tagen eine Placebopille, welche mit einer verbalen Suggestion kombiniert wurde. Den Versuchsteilnehmern wurde mitgeteilt, dass sie entweder ein Medikament zur Steigerung der Magenaktivität, ein Medikament zur Dämpfung der Magenaktivität oder ein wirkstoffloses Placebo erhalten würden. Neben der myoelektrischen Aktivität wurden zusätzlich die Herzfrequenz und die Hautleitfähigkeit aufgezeichnet. Obwohl ein deutlicher Placeboeffekt hinsichtlich der Magenmotilität beobachtet werden konnte, zeigten sich keine Veränderungen bei der Analyse der Herzfrequenz oder der Hautleitfähigkeit (Meissner, 2009). Ronel und Kollegen (2011) untersuchten den Einfluss einer Placebobehandlung auf die Herzkranzgefäße. Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung wurde den Probanden im Interventionsarm der Studie eine pharmakologisch unwirksame Substanz in Form von physiologischer Kochsalzlösung mit Suggestion zur Gefäßerweiterung verabreicht. Im Kontrollarm wurde die Injektion ohne eine Erwartungsmanipulation durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Koronardiameters sowie eine Reduktion des subjektiv empfundenen Brustschmerzes der Patienten in der Interventionsgruppe. Eine Veränderung anderer

Messpunkte wie der Blutdruck oder die Herzfrequenz konnten nicht beobachtet werden. Die Autoren vermuteten, dass die Suggestion zu einer nur auf das Herz begrenzten Sympathikusreduktion mit nachfolgender Vasokonstriktion der Koronarien geführt haben könnte (Ronel et al, 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Meissner & Ziep, als sie 2011 untersuchten, ob sich durch eine Placebobehandlung selektiv einzelne Funktionen des autonomen Nervensystems beeinflussen lassen. Das Hauptziel bestand aus dem Versuch, den Blutdruck anhand einer Placebopille in Kombination mit einer Erwartungsmanipulation zu senken. Fünfundvierzig Probanden (26 Frauen) erhielten einmalig einen homöopathischen Blutdrucksenker, eine Placebopille oder keine Behandlung. Bei den Probanden der Therapiegruppen wurde zusätzlich verbal eine positive Erwartungshaltung (Senkung des Blutdrucks) ausgelöst. Neben der Erfassung des Blutdrucks wurden unter anderem auch die Herzfrequenz sowie die Magenaktivität aufgezeichnet. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks durch die Placebointervention. Gleichzeitig konnten keine Effekte der Placebointervention auf die Herzfrequenz und die Magenaktivierung beobachtet werden (Meissner & Ziep, 2011). Auch in unserer Studie konnte möglicherweise kein Placeboeffekt auf die Herzfrequenz beobachtet werden, da das Ziel der Placebointervention nicht in der Beeinflussung der Herzfrequenz, sondern in der Normalisierung der Magenaktivität lag. Es gibt bereits Hinweise, dass Körperfunktionen im Gehirn organspezifisch repräsentiert werden. Diese könnten durch die Auslösung von spezifischen Erwartungen während einer Placebothherapie aktiviert werden und zu solchen selektiven Placeboeffekten führen (Meissner, 2011). Um die Herzfrequenz durch eine Placebogabe zu beeinflussen, müsste demnach ein entsprechendes Studiendesign spezifisch auf die Senkung der Herzfrequenz ausgelegt sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich weder bei Männern noch bei Frauen signifikant unterschiedliche Placeboeffekte hinsichtlich der subjektiven Symptome ausprägten. Es scheint allerdings Unterschiede in der physiologischen Regulation zu geben. So zeigten sich geschlechtsspezifische Placeboantworten hinsichtlich der Änderung der Magenaktivität: Nur Frauen reagierten dabei auch physiologisch auf die Placebointervention. Bei der Analyse der Herzfrequenz und der HF-HRV konnten weder ein Placeboeffekt noch Geschlechtsunterschiede beobachtet werden.

5.5 Ghrelin, Cortisol und Habituation

Bei der Analyse von Ghrelin kam es am Kontrolltag bei beiden Geschlechtern unter Übelkeit zu einem Absinken des Ghrelin Plasmaspiegels. Das Ergebnis unterstützt die bereits beschriebene Hypothese, dass es bei der Ausbildung von Reiseübelkeit zu einer verstärkten Sympathikus- und verminderten Parasympathikusaktivität kommt (Stern, 2002). Während der Sympathikus vorwiegend Körperfunktionen innerviert, die den Körper in eine erhöhte Leistungsbereitschaft versetzen und Energiereserven abbauen, ist der Parasympathikus für die Regeneration und den Aufbau von Energiereserven zuständig (Rassow et al., 2012). Wie bereits im Kapitel 1.5.2.2 erwähnt steigt bei Nahrungskarenz, der Ghrelin Spiegel im Plasma und führt zur Appetitanregung beim Menschen (Kojima & Kangawa, 2015). Eine reduzierte parasympathische Aktivität führt zu verminderten vagalen Einflüssen, welche mit physiologischen Veränderungen wie reduzierter Appetit einhergehen (Farmer et al, 2015). Obwohl sich am Testtag bei beiden Geschlechtern eine Abnahme der Übelkeit im Vergleich zum Tag vorher zeigte, kam es bei der Analyse von Ghrelin bei Frauen zu einem Anstieg im Vergleich zum Tag vorher, bei Männern zum leichten Absinken des Ghrelin Plasmaspiegels. Allerdings zeigte sich keine Interaktion zwischen Gruppe und Messtag, so dass kein Zusammenhang der geschlechtsspezifischen Änderungen von Ghrelin mit der Placebointervention besteht. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden bisher in keiner Studie beschrieben. Es wäre interessant diesen Sachverhalt in weiteren Studien zu untersuchen, da Ghrelin als Mediator eine wichtige Rolle bei der unterschiedlichen Wahrnehmung von Übelkeit bei Frauen und Männern sein könnte.

Für die Analyse vom Cortisolspiegel im Speichel wurden die Differenzen zwischen den Werten zu Beginn und nach der Übelkeitsinduktion (Messperiode 4) ausgewertet. Hier zeigte sich nur bei weiblichen Probanden ein Habituationseffekt. Bei den Frauen kam es im Gegensatz zu Männern am Kontrolltag zu einem Anstieg von Cortisol. Am Testtag blieb dieser aus. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Rohleder und Kollegen (2006), als sie zeigten, dass sich bei Frauen im Gegensatz zu Männern nach wiederholten Übelkeitsstimuli ein Gewöhnungseffekt ausprägt. Während am ersten Tag die Hormonspiegel von Cortisol und ACTH nach der Rotation noch anstiegen, zeigten sich bei Frauen in den folgenden Tagen nur noch niedrige Spiegel (Rohleder et al, 2006). Ein Zusammenhang mit der Placeboantwort fand sich in unserer Studie jedoch

nicht, was darauf hinweist, dass der Habituationseffekt unabhängig vom Placeboeffekt betrachtet werden muss.

Beim Vergleich des Cortisol Spiegels zu Beginn des Kontrolltags (Messperiode 1) mit der Übelkeit in der Messperiode 4 zeigte sich bei Männern, nicht aber bei Frauen, eine signifikante positive Korrelation. Bei Männern prägte sich also eine verstärkte Übelkeit bei einem höheren Ausgangs Cortisol Spiegel aus, während bei Frauen kein Zusammenhang bestand. Seit längerem gibt es bereits Hinweise, dass hohe basale Cortisol Spiegel mit einer höheren Rotationstoleranz verbunden sind (Kohl, 1985; Kohl, 1986). Meissner und Kollegen beschrieben zudem bereits einen Geschlechtsunterschied. Sie zeigten, dass hohe endogene Cortisol Spiegel, vor allem bei Frauen, einen präventiven Effekt auf die Entwicklung von Reisekrankheit haben (Meissner et al., 2009).

5.6 Geschlechtsunterschiede bei der Ausgangsstimmung der Probanden

Die Ausgangsstimmung der Probanden wurde jeweils zu Beginn der Messungen am Kontrolltag und am Testtag durch den STAI- Fragebogen (aktueller Angstzustand) sowie den POMS- Fragebogen (aktuelle Befindlichkeit) erfasst. Während im STAI- Fragebogen weder Unterschiede zwischen den Tagen, noch zwischen den Geschlechtern beobachtet wurden, zeigten sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei der aktuellen Ausgangsstimmung im POMS-Fragebogen. Bei Männern wurde die Befindlichkeit vom Kontrolltag zum Testtag etwas besser, bei Frauen signifikant schlechter. Da die Erhebung der Werte vor dem Versuchsbeginn stattgefunden hat, konnte es sich hierbei nicht um einen Interventionseffekt handeln. Zudem gab es keinen Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung bei Frauen und dem Placeboeffekt auf Übelkeit. Die Ausgangsstimmung der Probanden in unserer Studie scheint somit keinen Einfluss auf den Placeboeffekt auf Übelkeit zu haben.

5.7 Limitationen

In dieser Studie wurde der Übelkeitsreiz durch eine illusorische Eigenbewegung mit Hilfe eines Projektors, welcher vertikal bewegte schwarze und weiße Streifen auf einen Schirm projizierte, ausgelöst. Diese Übelkeitsinduktion fand standardisiert statt, allerdings besteht die Möglichkeit, durch Fixieren eines bestimmten Punktes oder Schließen der Augen den Übelkeitsreiz zu reduzieren. Die Probanden waren zwar während der Übelkeitsinduktion vom Bildschirm verdeckt, aber das Schließen der Augen konnte durch das EEG kontrolliert werden. So wurden die Probanden ggf. darauf aufmerksam gemacht, die Augen offen zu halten.

Wie bereits im Kapitel 1.6.2. erläutert, gibt es auch die Alternative, Übelkeit mit Hilfe eines Drehstuhls auszulösen. Jedoch kann auch bei diesem Verfahren durch Kopfbewegung das Ausmaß der Übelkeit beeinflusst werden. Eine neue Methode zur Auslösung von Reisekrankheit, die „Galvanic Vestibular Stimulation“, entwickelten Quinn et al. (2015). Dabei wird das Vestibularsystem elektrisch simuliert und erzeugt durch die Auslösung von visuellen Reizen ein sensorisches Ungleichgewicht (Quinn et al., 2015). Die Anwendung solcher neuen Methoden kann in Zukunft helfen, die Limitationen der visuell ausgelösten Übelkeit zu vermindern und Reiseübelkeit noch standardisierter zu induzieren.

Wie bereits im Kapitel 1.5.2.3 beschrieben, ist es bekannt, dass Frauen stärker zu Übelkeit neigen als Männer. Die Stärke der Übelkeit wurde in dieser Studie nur subjektiv erfasst. Es ist somit möglich, dass Frauen die Symptome der Reiseübelkeit schlechter bewerteten als Männer.

In dieser Studie waren drei Frauen als Versuchsleiter tätig. Weimer und Kollegen schlussfolgerten bereits in einem Review von 2010, dass nicht das Geschlecht, sondern vor Allem die Beziehung und das Vertrauen zwischen Arzt und Patient entscheidend für die Ausprägung des Placeboeffekts sind (Weimer et al., 2010). Neben einem Versuchsleiter wurde das Experiment zusätzlich von einer studentischen Hilfskraft betreut, welche die Speichel und Blutproben abnahm und die für die korrekte Durchführung der (Placebo-) TENS Behandlungen verantwortlich war. Es ist somit möglich, dass verschiedene zwischenmenschliche Interaktionen Auswirkungen auf das Befinden der Probanden hatten, die in dieser Studie nicht systematisch erfasst wurden.

5.8 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die autonomen Korrelate während einer Placeboantwort auf Übelkeit bei Frauen stärker ausgeprägt sein könnten als bei Männern. Da die Anzahl der Probanden in der Kontrollgruppe relativ gering war, wäre es interessant, eine größere Anzahl von Probanden in einem ähnlichen Design zu untersuchen. Aufgrund der bereits erwähnten Spezifität von Placeboeffekten (siehe Kapitel 5.4) wäre es dabei wichtig, erneut organspezifische physiologische Reaktionen zu untersuchen, wie beispielsweise durch die parallele Messung von Magenaktivität, Herzfrequenz und Atemfrequenz.

Es gibt bereits einige Studien über die Mechanismen der Placeboantwort. Bei vielen dieser Studien wurde allerdings nicht auf eine gleichmäßige Geschlechterverteilung über die Gruppen geachtet, so dass mögliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen nicht analysiert werden konnten. Deshalb wäre es in folgenden Studien wichtig, das Studiendesign dahingehend anzupassen, um mögliche bestehende Differenzen hinsichtlich der Geschlechtsunterschiede bei der Placeboantwort zu analysieren und ggf. zu verifizieren.

Auch im Hinblick auf eine klinische Anwendung von Placebotherapien ist es wichtig, diese Unterschiede zu kennen. Bisher bezogen sich die meisten klinischen Studien auf die Übelkeit, welche als Nebenwirkung einer Chemotherapie auftritt. Bisherige Ergebnisse weisen darauf hin, dass die primäre Erwartungshaltung vor einer Chemotherapie im Zusammenhang mit der Stärke der nachfolgenden Übelkeit steht. Personen, welche bereits vor Beginn der Chemotherapie eine starke Übelkeit erwarteten, erlebten diese dann auch stärker (Colagiuri & Zachariae, 2010; Roscoe et al, 2004). Zudem konnte durch die Auslösung einer positiven Erwartungshaltung die Übelkeit sowie die Einnahme von antiemetischen Medikamenten reduziert werden (Roscoe et al, 2010).

Die spezifischen Kenntnisse über die Mechanismen der Placeboantwort würde Ärzten eine hervorragende Möglichkeit geben, ihre Patienten mit Hilfe einfacher psychologischer Maßnahmen zu behandeln und damit die Gabe von Medikamenten zu reduzieren. Vor Allem bei der Behandlung von Übelkeit, welche als Nebenwirkung einer Chemotherapie auftritt, wäre es von Vorteil für den Patienten, wenn die

sedierenden und anticholinergen Nebenwirkungen der antiemetischen Behandlungsmöglichkeiten sowie mögliche Wechselwirkungen mit Zytostatika oder anderen Chemotherapeutika verringert werden könnten. Dies wiederum könnte sich positiv auf den Allgemeinzustand des Patienten auswirken. Zudem helfen die gängigen Medikamente vor allem gegen das Erbrechen und können die Übelkeit nicht ausreichend lindern (Jordan et al., 2007). Aber auch bei den therapeutischen Möglichkeiten von Reiseübelkeit könnte eine vorherige gezielte Manipulation der Erwartungshaltung zu einer Symptomverbesserung führen. Die bisher bekannten hilfreichen Verhaltensmaßnahmen (siehe Kapitel 1.5.3) könnten durch eine Placebobehandlung unterstützt werden und somit die Übelkeit vermindern. Neuere Studien zeigen, dass Placebobehandlungen sogar dann wirken, wenn sie offen gegeben werden (Kaptchuk et al, 2010). Auf diese Weise könnte die Täuschung bei der Placebogabe möglicherweise vermieden werden. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist daher sehr wichtig, da individualisierte Behandlungsoptionen in Zukunft einen steigenden Stellenwert in der Medizin haben werden.

6. Zusammenfassung

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die erwartungsinduzierte Placeboantwort auf Übelkeit und deren autonome Korrelate hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede zu untersuchen. Die Arbeit war Teil eines größeren Studienprojekts zu den psychologischen und biologischen Mechanismen der Placeboantwort auf Übelkeit und wurde am Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt.

Hundert Probanden (50 Frauen und 50 Männer) durchliefen an zwei unterschiedlichen Tagen jeweils eine Kontrollmessung (Tag 1, Kontrollmessung) und eine Messung, bei der sie durch Zufall einer von vier unterschiedlichen Gruppen zugeteilt wurden (Tag 2, Testmessung). An beiden Tagen wurde ein Übelkeitsreiz durch eine illusorische Eigenbewegung mit Hilfe eines Projektors, welcher vertikale schwarze und weiße Streifen auf einen zylinderförmigen Schirm projizierte, ausgelöst. Am 1. Tag bekamen die Probanden keine Behandlung gegen Übelkeit. Dieser Messtag diente dazu, Gewöhnungseffekte zu erfassen, um diese vom Placeboeffekt abzugrenzen. Am Testtag erhielten die Versuchsteilnehmer entweder eine Placebobehandlung in Form einer Scheinakupunktur mit oder ohne taktiler Stimulation (2 Placebogruppen, je $n=30$, darin jeweils 15 Frauen und 15 Männer), oder keine Behandlung (Kontrollgruppe, $n=30$ mit 15 Frauen und 15 Männern). Zur Verblindung erhielten zusätzlich 10 Probanden (5 Frauen und 5 Männer) eine Verumtherapie in Form einer echten Akupunkturstimulation. In den beiden Placebogruppen wurde die Therapie an eine vorherige Erwartungsmanipulation gekoppelt, wobei die Probanden über den schützenden Effekt der Akupunkturpunktstimulation hinsichtlich Übelkeit und pathologischer Magenaktivität aufgeklärt wurden. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe wurden informiert, dass sie keine Therapie erhalten würden, sondern dass bei ihnen die natürliche Reaktion auf Übelkeit gemessen würde. Während des gesamten Versuchsablaufs wurden kontinuierlich die Herz- und Atemfrequenz, die Magenaktivität sowie die elektrischen Gehirnaktivität aufgezeichnet. Außerdem wurde jede Minute nach der empfundenen Übelkeit gefragt. Weiterhin wurden wiederholt Speichel- und Blutproben genommen, und die Probanden sollten die Symptome der Reisekrankheit sowie die erwartete maximale Übelkeit bewerten. Die Zielparameter dieser Untersuchung waren einerseits die Erfassung der subjektiven Symptome von Reiseübelkeit und der Erwartungshaltung der Probanden, andererseits wurden die

Veränderungen der Herzfrequenz, der Magenaktivität, des Ghrelin Plasmaspiegels und des Cortisolspiegels im Speichel gemessen. Zusätzlich wurden verschiedene Fragebögen, welche die Selbstbeurteilung von Angst-, Depressions- und Stresssymptomen sowie die Beurteilung der aktuellen Befindlichkeit der Probanden erfassten, ausgewertet.

Da beide Placebobehandlungen hinsichtlich der behavioralen und physiologischen Placeboeffekte äquivalent waren, wurden die zwei Placebogruppen für die vorliegende Arbeit gepoolt. Die Placebobehandlung führte zu einer signifikanten Symptomverbesserung am Testtag. Es reduzierten sich sowohl die Übelkeit als auch die Symptome von Reiseübelkeit (SSQ-Score). Zudem verringerte sich die erwartete Übelkeit vom Kontrolltag zum Testtag in der Placebogruppe signifikant. Bei keinem der Symptome prägten sich Geschlechtsunterschiede aus. Bei der Betrachtung der Magenaktivität unter Übelkeit zeigte sich am Testtag bei Frauen eine Normalisierung der Magenaktivität, während bei Männern keine Veränderungen unter Placebothherapie beobachtet wurden. Bei der Analyse der Herzfrequenz und der Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität konnte bei beiden Geschlechtern weder ein Placeboeffekt noch ein Habituationseffekt beobachtet werden. Der Plasmaspiegel von Ghrelin sank am Kontrolltag bei beiden Geschlechtern. Während es bei Männern am Testtag zu einer leichten Abnahme der von Ghrelin kam, zeigte sich bei Frauen ein Anstieg des Ghrelin Plasmaspiegels in beiden Gruppen. Im Hinblick auf Cortisol zeigte sich nur bei Frauen ein Habituationseffekt vom ersten zum zweiten Messtag bezüglich der stressbedingten Cortisolausschüttung unter Übelkeit. Zudem verspürten Männer im Vergleich zu Frauen mehr Übelkeit bei einem höheren Cortisol-Ausgangsspiegel. Dieser Unterschied stand jedoch in keinem Zusammenhang zu dem Placeboeffekt auf Übelkeit. Bei der Analyse der Zustandsangst (STAI-Fragebogen) konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurde die Befindlichkeit (POMS- Fragebogen) vom Kontrolltag zum Testtag bei Frauen signifikant schlechter, während sie bei Männern tendenziell besser wurde. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Stimmungsänderung und dem Placeboeffekt auf Übelkeit.

Wie in anderen Studien bereits vorbeschrieben, konnte durch die induzierte positive Erwartungshaltung ein deutlicher Placeboeffekt auf Übelkeit ausgelöst werden. Es zeigten sich entgegen der Hypothese keine geschlechtsspezifischen Unterschiede

hinsichtlich der subjektiven Symptome. Die Ergebnisse bestätigten jedoch die Hypothese, dass die autonomen Korrelate während der Placeboantwort auf Übelkeit bei Frauen stärker ausgeprägt sein könnten als bei Männern. Dabei unterstützen die Ergebnisse die bereits beschriebene Spezifität von erwartungsinduzierten Placeboeffekten, da die autonomen Korrelate des Placeboeffekts bei Frauen nur bei der Betrachtung der Magenaktivität, nicht aber bei der Auswertung der Herzfrequenz und der Hochfrequenzkomponente der Herzfrequenzvariabilität beobachtet werden konnte. Die Kenntnisse dieser spezifischen Unterschiede sind im Hinblick auf eine klinische Anwendung von Placebotherapien gegen Übelkeit von enormer Bedeutung.

7. Literaturverzeichnis

Albani, C., et al. (2005). "Überprüfung der Gütekriterien der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States”(POMS) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe." *PPmP-Psychotherapie· Psychosomatik· Medizinische Psychologie* 55(07): 324-330.

Amigo, I., et al. (1993). "The effect of verbal instructions on blood pressure measurement." *Journal of hypertension* 11(3): 293-296.

Arnberger, M., et al. (2007). "Monitoring of Meeting Abstracts at the P6 Acupuncture Point Reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 107(6): 903-908.

Aslaksen, P. M., et al. (2011). "Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation." *Psychosomatic medicine* 73(2): 193-199.

Aslaksen, P. M. and M. A. Flaten (2008). "The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain." *Psychosomatic medicine* 70(7): 811-818.

Aslaksen, P. M. and P. S. Lyby (2015). "Fear of pain potentiates placebo hyperalgesia." *Journal of pain research* 8: 703.

Aslaksen, P. M., et al. (2007). "The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli." *Pain* 129(3): 260-268.

Beecher, H. K. (1955). "The powerful placebo." *Journal of the American Medical Association* 159(17): 1602-1606.

Benedetti, F., et al. (2005). "Neurobiological mechanisms of the placebo effect." *The Journal of Neuroscience* 25(45): 10390-10402.

Bertolucci, L. E. and B. DiDario (1995). "Efficacy of a portable acustimulation device in controlling seasickness." *Aviation, space, and environmental medicine*.

Bischko, J. (1994). *Praxis der Akupunktur: Einführung in die Akupunktur*/von Johannes Bischko. Bd. 1, Georg Thieme Verlag.

Blatnik, Matthew, and Catherine I. Soderstrom. "A practical guide for the stabilization of acylghrelin in human blood collections." *Clinical endocrinology* 74.3 (2011): 325-331.

Bobert, Sabine. "Jesusgebet und neue Mystik: Grundlagen einer christlichen Mystagogik." (2010).

Buchheld, N., et al. (2001). "Measuring mindfulness in insight meditation (Vipassana) and meditation-based psychotherapy: The development of the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI)." *Journal for Meditation and Meditation Research* 1(1): 11-34.

Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Deutscher Ärzteverlag, 2011.

Butcher, B. and J. Carmody (2012). "Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: A randomized, crossover, balanced placebo-designed study." *European Journal of Pain* 16(7): 1005-1013.

Camu, F., et al. (1992). "Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting." *European journal of anaesthesiology. Supplement* 6: 25-31.

Cloninger, C. R., et al. (1993). "A psychobiological model of temperament and character." *Archives of general psychiatry* 50(12): 975-990.

Colagiuri, B. and R. Zachariae (2010). "Patient expectancy and post-chemotherapy nausea: a meta-analysis." *Annals of Behavioral Medicine* 40(1): 3-14.

Colloca, L. and F. Benedetti (2009). "Placebo analgesia induced by social observational learning." *PAIN®* 144(1): 28-34.

Colloca, L., et al. (2015). "Vasopressin boosts placebo analgesic effects in women: A randomized trial." *Biological psychiatry*.

Committee, I. R. (2006). *International physical activity questionnaire—short last 7 days self-administered format*.

Cosgrove, K. P., et al. (2007). "Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry." *Biological psychiatry* 62(8): 847-855.

Dalbert, C. (1992). "Subjektives Wohlbefinden junger Erwachsener: Theoretische und empirische Analysen der Struktur und Stabilität." *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie*.

De la Fuente-Fernández, R., et al. (2001). "Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease." *Science* 293(5532): 1164-1166.

Disselhoff, B. (2007). *TENS—Transkutane Elektrische Nervenstimulation*, Springer.

Eden, D. and Y. Zuk (1995). "Seasickness as a self-fulfilling prophecy: raising self-efficacy to boost performance at sea." *Journal of Applied Psychology* 80(5): 628.

Enck, P., et al. (2013). "The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize?" *Nature reviews Drug discovery* 12(3): 191-204.

Farmer, Adam D., et al. "Visually induced nausea causes characteristic changes in cerebral, autonomic and endocrine function in humans." *The Journal of physiology* 593.5 (2015): 1183-1196.

Flaten, M. A., et al. (2006). "Cognitive and emotional factors in placebo analgesia." *Journal of psychosomatic research* 61(1): 81-89.

Fliege, H., et al. (2001). "Validierung des" Perceived Stress Questionnaire"(PSQ) an einer deutschen Stichprobe." *Diagnostica* 47(3): 142-152.

Furger, P. (2008). *Innere Quick*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag: 1168-1171.

Glaesmer, H., et al. (2008). "Die deutsche version des Life-Orientation-Tests (LOT-R) zum dispositionellen Optimismus und Pessimismus." *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie* 16(1): 26-31.

Goebel, M. U., et al. (2008). "Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis." *Psychotherapy and psychosomatics* 77(4): 227-234.

Golding, J. F. (1998). "Motion sickness susceptibility questionnaire revised and its relationship to other forms of sickness." *Brain research bulletin* 47(5): 507-516.

Golding, J. F. (2006). "Motion sickness susceptibility." *Autonomic Neuroscience* 129(1): 67-76.

Griffin, M. J. and M. M. Newman (2004). "Visual field effects on motion sickness in cars." *Aviation, space, and environmental medicine* 75(9): 739-748.

Haltia, L. T., et al. (2008). "Effects of intravenous placebo with glucose expectation on human basal ganglia dopaminergic function." *Synapse* 62(9): 682-688.

Haltia, L. T., et al. (2007). "Effects of intravenous glucose on dopaminergic function in the human brain in vivo." *Synapse* 61(9): 748-756.

Holmes, Sharon R., and Michael J. Griffin. "Correlation between heart rate and the severity of motion sickness caused by optokinetic stimulation." *Journal of Psychophysiology* 15.1 (2001): 35.

Horing, B., et al. (2013). "Reduction of motion sickness with an enhanced placebo instruction: an experimental study with healthy participants." *Psychosomatic medicine* 75(5): 497-504.

Hoyer, J. and J. Margraf (2013). *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*, Springer-Verlag.

Hu, Senqi, et al. "Motion sickness severity and physiological correlates during repeated exposures to a rotating optokinetic drum." *Aviation, space, and environmental medicine* (1991).

Hu, S., et al. (1995). "P6 acupressure reduces symptoms of vection-induced motion sickness." *Aviation, space, and environmental medicine* 66(7): 631-634.

- Jerusalem, M. and R. Schwarzer (1999). "Skala zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung." Skalen zur Erfassung von Lehrer- und Schülermerkmalen. Dokumentation der psychometrischen Verfahren im Rahmen der Wissenschaftlichen Begleitung des Modellversuchs Selbstwirksame Schulen. Berlin: Freie Universität Berlin.
- Jordan, K., et al. (2007). "Comparative activity of antiemetic drugs." *Critical reviews in oncology/hematology* 61(2): 162-175.
- Jubb, J. and J. M. Bensing (2013). "The sweetest pill to swallow: how patient neurobiology can be harnessed to maximise placebo effects." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37(10): 2709-2720.
- Jütte, R., et al. (2010). "Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer: „Placebo in der Medizin“." *Deutsches Ärzteblatt* 7: 417-421.
- Jütte, Robert. „The early history of the placebo.“ *Complementary therapies in medicine* 21.2 (2013): 94-97.
- Kaptschuk, T. J., et al. (2008). "Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome." *Bmj* 336(7651): 999-1003.
- Kaptschuk, Ted J., et al. "Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome." *PloS one* 5.12 (2010): e15591.
- Kelley, J. M., et al. (2009). "Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome." *Psychosomatic medicine* 71(7): 789.
- Kennedy, R. S., et al. (2010). "Research in visually induced motion sickness." *Applied ergonomics* 41(4): 494-503.
- Kessner, S., et al. (2013). "Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study." *JAMA* 310(16): 1733-1735.
- Klosterhalfen, S., et al. (2009). "Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy." *Journal of psychosomatic research* 66(4): 323-328.

- Klosterhalfen, S., et al. (2008). "Nausea induced byvection drum: Contributions of body position, visual pattern, and gender." *Aviation, space, and environmental medicine* 79(4): 384-389.
- Klosterhalfen, S., et al. (2000). "Pavlovian conditioning of taste aversion using a motion sickness paradigm." *Psychosomatic medicine* 62(5): 671-677.
- Kohl, R. (1985). "Endocrine correlates of susceptibility to motion sickness." *Aviation, space, and environmental medicine* 56(12): 1158-1165.
- Kohl, R. L. (1986). "Dexamethasone mimicks the antimotion sickness effects of amphetamine and scopolamine." *Acta astronautica* 13(9): 565-571.
- Kojima, Masayasu, and Kenji Kangawa. "Ghrelin: structure and function." *Physiological reviews* 85.2 (2005): 495-522.
- Kupfer, J., et al. (2001). Toronto-Alexithymie-Skala-26: TAS-26; deutsche Version, Hogrefe.
- Levine, J., et al. (1978). "The mechanism of placebo analgesia." *The Lancet* 312(8091): 654-657.
- Levine, M. E., et al. (2006). "The effects of manipulating expectations through placebo and nocebo administration on gastric tachyarrhythmia and motion-induced nausea." *Psychosomatic medicine* 68(3): 478-486.
- Liccardi, G., et al. (2004). "Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions." *J Investig Allergol Clin Immunol* 14(2): 104-107.
- Lien, H.-C., et al. (2003). "Effects of ginger on motion sickness and gastric slow-wave dysrhythmias induced by circularvection." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 284(3): G481-G489.
- Linde, K., et al. (2010). "How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials." *BMC medicine* 8(1): 75.
- Lohninger, Alfred. "Vegetative Funktionsdiagnostik mittels Analyse der Herzratenvariabilität." *Erfahrungsheilkunde* 62.03 (2013): 134-143.

Matchock, R. L., et al. (2008). "Susceptibility to nausea and motion sickness as a function of the menstrual cycle." *Women's Health Issues* 18(4): 328-335.

Meissner, K. (2011). "The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 366(1572): 1808-1817.

Meissner, K. (2014). "Wie wirkt ein Plazebo?" *internist. prax* 54: 579-588.

Meissner, Karin. "Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity." *Journal of psychosomatic research* 66.5 (2009): 391-398.

Meissner, K., et al. (2009). "Cortisol levels predict motion sickness tolerance in women but not in men." *Physiology & behavior* 97(1): 102-106.

Meissner, K., et al. (2011). "Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366(1572): 1783-1789.

Meissner, K. and D. Ziep (2009). Placebo effects on blood pressure induced by expectancy manipulation. *Psychophysiology*, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.

Meissner, K. and D. Ziep (2011). "Organ-specificity of placebo effects on blood pressure." *Autonomic Neuroscience* 164(1): 62-66.

Miller, K. E. and E. R. Muth (2004). "Efficacy of acupressure and acustimulation bands for the prevention of motion sickness." *Aviation, space, and environmental medicine* 75(3): 227-234.

Mora, M. S., et al. (2011). "Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 366(1572): 1879-1888.

Müller, Veronika, et al. „Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women- A randomized controlled pilot study.“*Journal of Psychosomatic Research* 91 (2016):9-11.

Muth, E. R. (2006). "Motion and space sickness: intestinal and autonomic correlates." *Autonomic Neuroscience* 129(1): 58-66.

Papadopoulos, D. and D. D. Mitsikostas (2012). "A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials." *Journal of neurology* 259(3): 436-447.

Park, A. H. and S. Hu (1999). "Gender differences in motion sickness history and susceptibility to optokinetic rotation-induced motion sickness." *Aviation, space, and environmental medicine* 70(11): 1077-1080.

Pfab, F., et al. (2011). "Acupuncture in Critically Ill Patients Improves Delayed Gastric Emptying: A Randomized Controlled Trial." *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 54(2): 28-29.

Probst, T., et al. (1993). "MARDER—multi-axes rotation device for experimental research. A new concept for investigations of the vestibular, oculomotor, and visual systems of humans in three-dimensional space." *Journal of neuroscience methods* 49(1): 49-61.

Pschyrembel, W. (2002). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage, de Gruyter, Berlin.

Quinn, V. F. and B. Colagiuri (2014). "Placebo interventions for nausea: A systematic review." *Annals of Behavioral Medicine* 49(3): 449-462.

Rassow, J., et al. (2012). *Duale Reihe Biochemie*, Georg Thieme Verlag.

Reason, J. T. and J. J. Brand (1975). *Motion sickness*, Academic press.

Roenneberg, T. M. M. (2008). *Munich Chronotype Questionnaire*.

Rohleder, N., et al. (2006). "Sex-specific adaptation of endocrine and inflammatory responses to repeated nauseogenic body rotation." *Psychoneuroendocrinology* 31(2): 226-236.

Ronel, Joram, et al. "Effects of verbal suggestion on coronary arteries: results of a randomized controlled experimental investigation during coronary angiography." *American heart journal* 162.3 (2011): 507-511.

Roscoe, J. A., et al. (2004). "Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy." *Cancer* 101(11): 2701-2708.

Roscoe, J. A., et al. (2010). "An exploratory study on the effects of an expectancy manipulation on chemotherapy-related nausea." *Journal of pain and symptom management* 40(3): 379-390.

Rudd, John A., et al. "Anti-emetic activity of ghrelin in ferrets exposed to the cytotoxic anti-cancer agent cisplatin." *Neuroscience letters* 392.1 (2006): 79-83.

Sang, F. D., et al. (2003). "Behavioral methods of alleviating motion sickness: effectiveness of controlled breathing and a music audiotape." *Journal of travel medicine* 10(2): 108-111.

Schmäl, F. (2013). "Neuronal mechanisms and the treatment of motion sickness." *Pharmacology* 91(3-4): 229-241.

Soziale-Erwünschtheits-Skala, D. (1999). "Stöber, J.(1999). Die Soziale-Erwünschtheits-Skala-17 (SES-17): Entwicklung und erste Befunde zu Reliabilität und Validität [The Social Desirability Scale-17 (SDS-17): Development and first findings on reliability and validity]. *Diagnostica*, 45 (4), 173-177."

Spinks, A. and J. Wasiak (2011). "Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness." *The Cochrane Library*.

Stangl, Werner. "Lexikon online für Psychologie und Pädagogik." *Online im Internet unter: <http://lexikon.stangl.eu> geladen am 27 (2013): 2013.*

Stern RM, Koch KL, Leibowitz HW, Lindblad IM, Shupert CL, Stewart WR. Tachygastria and motion sickness. *Aviat Space Environ Med* 1985;56: 1074Y7.

Stern, R. (2002). "The psychophysiology of nausea." *Acta Biologica Hungarica* 53(4): 589-600.

Stern, R. M., et al. (2001). "Acupressure Relieves the Symptoms of Motion Sickness and Reduces Abnormal Gastric Activity." *Alternative therapies in health and medicine* 7(4): 91.

Streitberger, K., et al. (2006). "Acupuncture for nausea and vomiting: an update of clinical and experimental studies." *Autonomic Neuroscience* 129(1): 107-117.

Strobel, A., et al. (2001). "Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White." *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie*.

Świder, K. and P. Bąbel (2013). "The effect of the sex of a model on nocebo hyperalgesia induced by social observational learning." *Pain* 154(8): 1312-1317.

Templeton, Gary F. "A Two-Step Approach for Transforming Continuous Variables to Normal: Implications and Recommendations for IS Research." *CAIS* 28 (2011): 4.

Theysohn, N., et al. (2014). "Are there sex differences in placebo analgesia during visceral pain processing? A fMRI study in healthy subjects." *Neurogastroenterology & Motility* 26(12): 1743-1753.

Tyler, D. B. (1946). "The influence of a placebo, body position and medication on motion sickness." *American Journal of Physiology--Legacy Content* 146(3): 458-466.

Waber, R. L., et al. (2008). "Commercial features of placebo and therapeutic." *JAMA* 299(9): 1016-1017.

Wager, T. D. and L. Y. Atlas (2015). "The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health." *Nature Reviews Neuroscience* 16(7): 403-418.

Wagner, F. (2014). *Akupressur, Gräfe und Unzer*.

Warwick-Evans, L., et al. (1991). "A double-blind placebo controlled evaluation of acupressure in the treatment of motion sickness." *Aviation, space, and environmental medicine* 62(8): 776-778.

Weimer, K., et al. (2015). "Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators." *The Lancet Psychiatry* 2(3): 246-257.

Weimer, K., et al. (2010). "Geschlechtseffekte bei der Placeboresponse." *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 19(3, 4): 146-153.

Weimer, K., et al. (2012). "Effects of ginger and expectations on symptoms of nausea in a balanced placebo design."

White, P., et al. (2003). "The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial." *Pain* 106(3): 401-409.

Williamson, M. J., et al. (2004). "The contribution of expectations to motion sickness symptoms and gastric activity." *Journal of psychosomatic research* 56(6): 721-726.

Witt, C., et al. (2012). "Stimulation of gastric slow waves with manual acupuncture at acupuncture points ST36 and PC6—A randomized single blind controlled trial." *Neurogastroenterology & Motility* 24(5): 438-445.

Wood, C. D., et al. (1966). "Clinical Effectiveness of Anti-motion-Sickness Drugs: Computer Review of the Literature." *JAMA* 198(11): 1155-1158.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Studiendesign

Abbildung 2: Zeitplan für den Testtag (Tag 2)

Abbildung 3: Mittlere Änderung der maximal erwarteten Übelkeit am Ende der Messperiode 2 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 4: Mittlere Änderung der maximal erwarteten Übelkeit am Ende der Messperiode 2 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 5: Änderung der Übelkeit während der Messperiode 4 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 6: Änderung der Übelkeit während der Messperiode 4 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 7: Änderung des SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 bei Männern von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 8: Änderung des SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2 nach Gruppe

Abbildung 9: Änderung der Magenaktivität bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 10: Änderung der Magenaktivität bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 11: Änderung der Baselinedifferenz der logarithmierten Herzfrequenz (1/min) bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 12: Änderung der Baselinedifferenz der logarithmierten Herzfrequenz (1/min) bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 13: Änderung der logarithmierten HF-HRV (%) bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 14: Änderung der logarithmierten HF-HRV (%) bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 15: Änderung der Ghrelin Baselinedifferenz bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 16: Änderung der Ghrelin Baselinedifferenz bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 17: : Änderung der logarithmierten Cortisol Baselinedifferenz bei Männern von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 18: : Änderung der logarithmierten Cortisol Baselinedifferenz bei Frauen von Tag 1 zu Tag 2, nach Gruppe

Abbildung 19: Änderung der Punktwerte im STAI- Fragebogen bei der Placebogruppe von Tag 1 zu Tag 2, nach Geschlecht

Abbildung 20: Änderung der Punktwerte im POMS- Fragebogen bei der Placebogruppe von Tag 1 zu Tag 2, nach Geschlecht

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: : Demographische Daten und Selbstbeurteilungsdaten zu Beginn der Studie

Tabelle 2: Maximal erwartete Übelkeit am Ende der Messperiode 2 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 3: Übelkeit während der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 4: : SSQ- Score am Ende der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 5: Baselinedifferenzen der logarithmierten NTT-Ratio (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 6 : Baselinedifferenzen der logarithmierten Herzfrequenz während der Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 7: Änderungen der logarithmierten HF-HRV von Messperiode 1 zur Messperiode 4 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 8: Änderungen der normalisierten Ghrelinspiegel von Messperiode 1 zur Messperiode 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 9: Änderungen der logarithmierten Cortisolspiegel von Messperiode 1 zur Messperiode 5 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

Tabelle 10: Zustandsangst (STAI) vor der Messung am Kontroll- und Testtag nach Geschlecht und Gruppe (logarithmierte Werte)

Tabelle 11: Punktwerte im POMS- Fragebogen (Mittelwerte \pm Standardabweichungen) nach Geschlecht und Gruppe

10. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei der Direktorin des Instituts für Medizinische Psychologie der Universität München Frau Prof. Martha Merrow, Ph. D. bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, an ihrem Institut zu promovieren.

Ein ganz besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. Karin Meissner. Sie unterstützte mich hervorragend sowohl bei den experimentellen Untersuchungen als auch beim Niederschreiben der Dissertation. Ohne ihre tatkräftige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Weiterhin möchte ich mich bei Anja Haile und Simone Aichner für die wunderbare freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Probanden, den experimentellen Untersuchungen und der Digitalisierung der Studienergebnisse bedanken. An dieser Stelle auch vielen Dank an Verena Hoffmann für die Hilfe im Labor und die fachkräftige Unterstützung bei der Verarbeitung der Blut- und Speichelproben.

Außerdem bedanke ich mich bei den zahlreichen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Zuletzt möchte ich noch den Menschen in meinem privaten Umfeld für ihre motivierenden Zusprüche danken. Ihre Ermutigungen und Wertschätzungen haben mir sehr geholfen, diese Arbeit fertigzustellen.

Eidesstattliche Versicherung

Stahlberg, Franziska Theresa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Geschlechtsunterschiede im Placeboeffekt auf Übelkeit und seine
peripherphysiologischen Korrelate**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Lenggries, 14.04.2019

Ort, Datum

Franziska Theresa Stahlberg

Unterschrift Doktorandin/Doktorand